

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

**Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière: Sciences Biologiques**

**Spécialité/Option: Immunologie Appliquée**

**Département: Biologie**

**Thème :**

**Effets immuno-modulateurs des pesticides  
sur la réponse immunitaire**

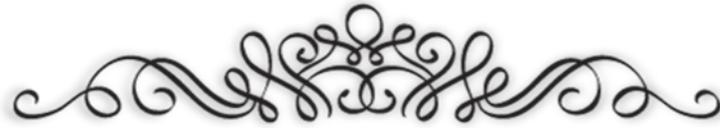
**Présenté par :**

- Djoudi Dounia
- Hennad Halima

**Devant le jury composé de :**

- |  |       |                             |
|--|-------|-----------------------------|
| - Président : M <sup>r</sup> Younsi Mourad.        | M.C.B | Université 8 Mai 45 Guelma. |
| - Examinatrice : M <sup>me</sup> Boukamara Hanane. | M.C.B | Université 8 Mai 45 Guelma. |
| - Encadreur : M <sup>r</sup> Hemicci Ahmed.        | M.C.B | Université 8 Mai 45 Guelma. |

**Juillet 2021.**



## **Remerciements**

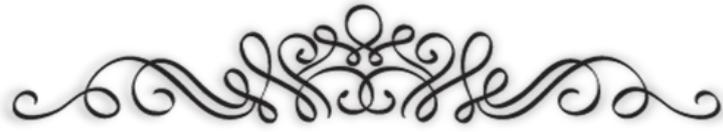
Au terme de ce travail, il nous tient à cœur d'adresser nos remerciements les plus distinguées aux personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce que ce travail soit à la hauteur.

Nous tenons à remercier très vivement monsieur Hemici Ahmed notre encadreur pour nous avoir confié un travail aussi intéressant et pour ses conseils, ses encouragements et son suivi attentif, nous avons ainsi profité de ses connaissances interminables.

Monsieur Younsi Mourad le président de jury, trouve ici nos remerciements pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury.

Madame Boukamara Hanene , la membre de jury trouve ici l'expression de notre profonde gratitude et bien voulu examiner ce travail.

Et enfin, je souhaite remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la bonne réalisation de ce travail.



## ***Dédicaces***

*C'est avec un réel plaisir que je réserve ces lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.*

*Après avoir rendu grâce à dieu le tout puissant.*

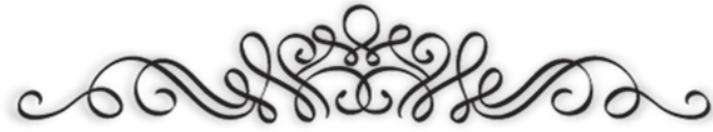
*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour : à ma mère pour tous ses sacrifices et pour l'éducation qu'elle m'a inculquée, à mon père qui m'a appris et qui m'a toujours garni mes chemins avec force et lumière*

*À celui qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour ... mon marie "**Walid**"*

*À mon frère "**Raouf**" et mes chères sœurs "**kimou**", "**Amina**", "**Imane**"*

*À ma meilleure amie qui n'a pas cessée de m'encourager et soutenir durant mes années d'études "**hanane**"*

***Dounia***



## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail A mes parents*

*A mes chères sœurs*

*A mes chers frères*

*A tous ceux que j'aurais oublié de citer mais  
qui existent au fond de mon cœur et de ma pensée*

*Halima*

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Introduction.....1

## CHAPITRE I : Généralités sur les pesticides

### 1. Historique .....3

### 2. Définition.....4

### 3. La composition d'une formulation pesticide.....6

### 4. Classification.....6

#### 4.1. Classification selon la structure chimique.....6

##### 4.1.1. Les pesticides inorganiques.....6

##### 4.1.2. Les pesticides organométalliques.....7

##### 4.1.3. Les pesticides organiques.....7

#### 4.2. Classification selon la cible biologique.....7

##### 4.2.1. Les herbicides .....7

##### 4.2.2. Les insecticides.....7

##### 4.2.3. Les fongicides.....9

#### 4.3. Classification selon le mode d'action.....10

### 5. Mode d'action des pesticides.....11

#### 5.1. Action des herbicides.....12

#### 5.2. Action des fongicides .....12

#### 5.3. Action des insecticides .....14

### 6. Devenir des pesticides dans l'environnement .....14

#### 6.1. La dispersion .....14

##### 6.1.1. Dans le sol .....15

##### 6.1.2. Dans l'atmosphère .....16

##### 6.1.3. Dans l'eau.....17

#### 6.2. La dégradation .....18

##### 6.2.1. La dégradation biotique ou dégradation biologique.....18

6.2.2. La dégradation abiotique ou non biologique .....	18
<b>7. La persistance des pesticides.....</b>	<b>18</b>
<b>8. Caractéristiques physicochimique.....</b>	<b>19</b>
8.1. La tension de vapeur et volatilisation .....	19
8.1.1. La température .....	20
8.1.2. La composition chimique et la structure moléculaire.....	20
8.1.3. Coefficient de henry .....	21
8.2. La solubilité dans l'eau .....	21
8.2.1. La composition chimique des pesticides.....	21
8.2.2. La composition chimique de la phase aqueuse.....	21
8.2.3. La température.....	21
8.3. Hydrolyse .....	22
8.4. Mobilité .....	22
<b>9. Intérêt de l'utilisation des pesticides.....</b>	<b>22</b>
9.1. Usage des pesticides .....	22
9.2. Le marché des pesticides .....	23
9.2.1. Dans le monde .....	23
9.2.2. En Algérie .....	25
9.3. Les avantages et inconvénients des pesticides.....	25
9.3.1. Les avantages.....	25
9.3.2. Les inconvénients.....	26

## **CHAPITRE II : Toxicité des pesticides et effet sur le système immunitaire**

<b>1. Exposition de l'homme aux pesticides.....</b>	<b>28</b>
1.1. Exposition professionnelle.....	28
1.2. Exposition non professionnelle.....	28
<b>2. Voies de pénétration des pesticides dans l'organisme.....</b>	<b>29</b>
2.1. Voie cutanée.....	29
2.2. Voie respiratoire.....	30
2.3. Voie digestive.....	30
<b>3. Effets toxiques des pesticides.....</b>	<b>31</b>
3.1. Toxicité des pesticides.....	31
3.1.1. Toxicité aigüe.....	31
3.1.2. Toxicité chronique.....	31
3.2. Indices toxicologiques.....	32
3.2.1. La dose journalière admise (DJA).....	32
3.2.2. La dose sans effet.....	32
3.2.3. La dose de référence aigue.....	32
3.2.4. La limite maximale de résidus (LMR).....	33
<b>4. Immunotoxicité des pesticides.....</b>	<b>33</b>
4.1. Mécanisme d'altération des cellules immunitaires.....	33
4.1.1. Stress oxydatif.....	33
4.1.2. Dysfonctionnement mitochondrial.....	34
4.1.3. Stress du réticulum endoplasmique.....	34
4.1.4. Perturbation du système ubiquitine-protéasome ou autophagie.....	35
4.2. Effets sur la réponse immunitaire non spécifique.....	35
4.2.1. Effet sur les cellules NK.....	35
4.2.2. Effet sur les macrophages.....	36
4.3. Effets sur la réponse immunitaire spécifique.....	37
4.3.1. Effet sur les cellules T.....	37
4.3.2. Effet sur les lymphocytes T cytotoxique.....	38
4.3.3. Effet sur Lcks.....	38

4.3.4 Effet sur les cellules B.....	39
4.3.5. Effet sur les anticorps .....	40
<b>5. Autres effets pathologiques des pesticides.....</b>	<b>40</b>
5.1. Effets neurologiques.....	40
5.2. Effets cancérigènes.....	41
5.3. Effets sur la fertilité et la reproduction.....	42
<b>Conclusion.....</b>	<b>44</b>

## **Références bibliographiques**

**Résumé**

**Sammuray**

**المخلص**

## Liste des abréviations

**ATP** : Adénosine triphosphate.

**ADN** : **Acide désoxyribonucléique.**

**DDT** : Dichloro-Diphényl-Trichloroéthane.

**DT50** : Le Temps nécessaire pour la dégradation de 50% de polluant.

**DJA** : Dose journalière admise.

**DDVP** : Diméthyl dichlorovinyl phosphate.

**DDD** : Dichlorodiphényldichloroéthane.

**DDE** : Dichlorodiphényldichloroéthylène.

**DBCP** : Dibromochloropropane.

**EBDCs** : Ethylène-bis-dithiocarbamates.

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène.

**FAO** : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

**HAP** : Hydrocarbure aromatique polycyclique.

**INRA** : Institut Nationale de Recherche Agronomique.

**IFN** : Interférons.

**IL** : Interleukine.

**LTc** : Lymphocytes cytotoxiques.

**LMR** : Limite maximale de résidus.

**LPS** : Lipopolysaccharide.

**NK** : Natural killer.

**OP** : Organophosphorés.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PCB** : Polychlorobiphényle.

**PBA** : Acide phénoxybenzoïque.

**PKO** : Perforin-knockout.

**RE** : Réticulum endoplasmique.

**TCR** : Récepteurs des cellules T.

**TBT** : Tributylétain.

**UIPP** : Union des Industries de Protection des Plantes.

**UPS** : Système Ubiquitine Protéasome.

.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Principaux sites d'action des fongicides .....	<b>13</b>
<b>Figure 2</b> : Devenir des pesticides dans l'environnement .....	<b>15</b>
<b>Figure 3</b> : Comportement des pesticides dans le sol .....	<b>16</b>
<b>Figure 4</b> : Cycle de contamination atmosphérique par les pesticides.....	<b>17</b>
<b>Figure 5</b> : Les différentes définitions de la persistance d'un pesticide dans le sol.....	<b>19</b>
<b>Figure 6</b> : Le marché mondial des pesticides dans le monde par catégorie.....	<b>24</b>
<b>Figure 7</b> : Le marché mondial des pesticides dans le monde par région.....	<b>24</b>
<b>Figure 8</b> : Estimation des rendements mondiaux moyens selon l'utilisation ou non de produits phytopharmaceutiques par rapport au rendement maximal.....	<b>26</b>
<b>Figure 9</b> : Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides.....	<b>29</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Historique de l'évolution des grandes classes de pesticides des années 1900.....	<b>05</b>
<b>Tableau 2</b> : Structures chimiques caractéristiques de certaines familles de pesticides.....	<b>08</b>
<b>Tableau 3</b> : classification des pesticides selon le cible visée.....	<b>10</b>
<b>Tableau 4</b> : Classement des pesticides par mode d'action.....	<b>13</b>
<b>Tableau 5</b> : Modes d'action des fongicides.....	<b>11</b>
<b>Tableau 6</b> : Persistance de certains pesticides dans l'eau.....	<b>20</b>
<b>Tableau 7</b> : Domaines de la solubilité de quelques familles chimiques de pesticides.....	<b>22</b>

### Introduction

Les pesticides appelés aussi produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques ou encore produits agro-pharmaceutiques, sont des substances chimiques toxiques employées délibérément contre des mauvaises herbes (herbicides), des insectes (insecticides), des champignons (fongicides) et des rongeurs (rodenticides). Bien que le terme pesticide soit souvent mal compris pour désigner uniquement les insecticides, il applique également aux herbicides, aux fongicides et à diverses autres substances utilisées pour lutter contre les organismes nuisibles, que ce soit dans le secteur agricole ou dans d'autres applications (**Matthews, 2006**).

Actuellement, le secteur d'agriculture est le plus gros consommateur (environ 85% de la production mondiale) de pesticides pour lutter chimiquement contre divers parasites. De plus, les pesticides sont également utilisés dans certaines activités de la santé publique pour lutter contre les maladies à transmission vectorielle et les plantes indésirables dans les aménagements paysagers ornementaux, les parcs et les jardins. Ils sont également utiles pour supprimer ou éviter la prolifération d'insectes, de parasites, de bactéries, de champignons et d'algues dans les équipements électriques, les réfrigérateurs, la peinture, les tapis, le papier, le carton et les matériaux d'emballage alimentaire (**Gilden et al., 2010**).

Désormais largement répandus, la concentration des pesticides dans l'environnement a fortement augmenté depuis déjà plus d'un siècle. Ils présentent un risque toxicologique important même à de faibles concentrations, notamment par leurs propriétés cancérigènes et/ou mutagènes. Du fait de leur forte hydrophobicité liée à la présence de noyaux aromatiques volatiles qui s'adsorbent fortement aux matières particulaires rendant leur élimination et/ou leur transformation par réaction chimique très difficile. En plus, la majorité des pesticides et/ou leurs résidus ou sous-produits sont peu biodégradables car faiblement bio- disponibles, ce qui les rend persistants dans l'environnement (**Sarwar, 2015**). En effet, une exposition involontaire aux pesticides, même de très faibles doses, peut être extrêmement dangereuse et nocive pour les humains et les organismes vivants, en particulier les personnes qui y sont exposés par le biais d'un usage professionnel (ou domestique), en mangeant des aliments ou des liquides contenant des résidus de pesticides, ou en inhalant (ou en contactant) de l'air contaminé par des molécules de pesticides (**Pimentel et al., 2013**).

Les pesticides bien qu'ils offrent de nombreux avantages en augmentant considérablement les rendements des exploitations et la qualité des produits agricoles, en réduisant en parallèle les pertes dues aux ravageurs des cultures, ils sont aujourd'hui soupçonnés de présenter un risque pour la santé de l'homme et pour son environnement. Ils sont en effet fréquemment mis en cause dans la dégradation de la qualité des eaux douces souterraines et des eaux côtières, dans la réduction de la biodiversité terrestre constatée dans les zones agricoles et dans les milieux 'naturels' contaminés ou bien encore dans des cas de surmortalité des abeilles et de baisse de production des ruches. Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre l'utilisation professionnelle des pesticides et l'apparition de certaines pathologies dans les populations concernées (**Mascarelli, 2013**).

Si l'exposition exagérée aux pesticides conduit généralement à des effets cancérigènes, neurotoxiques ou de type endocrinien, l'effet toxique des pesticides pourrait être plus néfaste sur la santé humaine, en particulier sur le système immunitaire qui nous protège des agressions extérieures, et est en première ligne face à une exposition permanente à des contaminants environnementaux tellement diversifiés. Les pesticides font partie malheureusement de ces contaminants dits polluants persistants de l'environnement (POP) dont les effets délétères sont en fait à l'origine de nombreux effets immunotoxiques qui deviennent ces dernières années plus envisageables, incluant divers troubles physiologiques de l'organisme en favorisant des anomalies graves et chroniques qui s'ajoutent aux manifestations asthmatiques sévères, à savoir l'immunodéficience, l'hypersensibilité chimique multiple, le dérèglement auto-immunitaire ainsi que des troubles immunosuppresseurs dus aux expositions régulières à de très fortes concentrations de pesticides en milieu professionnel (**Mokarizadeh et al. 2015**).

Dans ce présent travail nous proposons de faire une revue de la littérature sur les pesticides pour but d'élucider leurs effets immuno-modulateurs vis-à-vis des différents composants du système de défense immunitaire. Pour ce, nous avons succinctement développé dans le premier chapitre des pré-requis sur les pesticides (généralités, propriétés physico-chimiques, classification, mode d'action, etc.). Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes particulièrement intéressées à l'effet immunotoxique des pesticides et leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire, sans oublier de citer d'autres pathologies dues à ces polluants et leur impact sur la santé publique.

## 1. Historique

Les pesticides ont très tôt été utilisés pour protéger les cultures et la santé publique afin de limiter la propagation de parasites et autres maladies et d'améliorer la qualité de la production alimentaire.

L'usage du soufre remonte à la Grèce antique (1000 ans avant J.C.) et l'arsenic a été recommandé par Pline, naturaliste romain, en tant qu'insecticide. En outre, les produits arsenicaux ou à base de plomb (Arséniate de plomb) ont été utilisés au XVI<sup>ème</sup> siècle en Chine et en Europe (**Gatignol et Étienne, 2010**).

La recherche et l'expérimentation de moyens aptes à lutter contre les maladies des céréales, de la pomme de terre, et de la vigne, ou à limiter le développement d'insectes ravageurs ont été publiées dans des périodiques de l'agriculture du XVIII<sup>ème</sup> siècle (**Duval, 2009**). En effet, en 1807, le sulfate de cuivre a été appliqué contre la carie du blé, et le chlorure mercurique a été proposé pour protéger le bois.

La chimie minérale s'est développée au XIX<sup>ème</sup> siècle, fournissant de nombreux pesticides minéraux à base de sels de cuivre. Les fongicides à base de sulfate de cuivre se répandent, en particulier, la fameuse bouillie bordelaise (mélange de sulfate de cuivre et de chaux) pour lutter contre les invasions fongiques de la vigne et de la pomme de terre. Des sels mercuriels ont été employés au début du XX<sup>ème</sup> siècle pour le traitement des semences (**Duval, 2009**).

Autour de 1920, les insecticides arsenicaux ont vu une utilisation intense, et on s'aperçut que les fruits et légumes traités recélaient les poisons à des doses qui pouvaient être mortelles pour les consommateurs. Ces données ont poussé les scientifiques à chercher d'autres produits moins dangereux (**Duval, 2009**).

L'ère des pesticides de synthèse débute vraiment dans les années 1930, par l'introduction de produits dotés de pouvoir insecticide puissant comme les Thio cyanates d'alkyle et l'anilide salicylique en 1931 et les dithiocarbamates en 1934 (**Duval, 2009**). En 1874, Zeidler synthétise le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), dont Muller établit les propriétés insecticides en 1939.

Le DDT a été commercialisé dès 1943 en ouvrant la voie à la famille des organochlorés qui dominaient le marché des insecticides jusqu'au début des années 1970.

En 1944, l'herbicide 2,4 D, copié sur une hormone de croissance des plantes qui est encore fortement employé de nos jours, a été synthétisé et appliqué à grande échelle.

Durant les années 1950-1955, aux États-Unis, les herbicides de la famille des urées substituées (Linuron, Diuron) ont été développés, suivis peu après par les herbicides du groupe ammonium quaternaire et triazines. Dans les années 1970-80, une nouvelle classe d'insecticides, les pyréthrinoïdes apparaît, dominant le marché des insecticides.

A partir des années 90, le grand nombre de produits commercialisés et les exigences réglementaires (homologation, normalisation, etc.) rendent la compétition entre les industries phytosanitaires de plus en plus sévères. Les industriels préfèrent axer leurs efforts sur la vente d'un seul produit optimisé pour un usage bien ciblé plutôt que de se lancer dans la fabrication simultanée d'autres produits.

Pour cette raison, les recherches sont actuellement de plus en plus orientées vers le perfectionnement des méthodes d'analyse de résidus pour la surveillance et le contrôle de la qualité des eaux et des aliments, et à la protection de la réhabilitation de l'environnement et des ressources naturelles (**Gatignol et Étienne, 2010**).

L'évolution des grandes classes des pesticides au fil des années peuvent être récapitulée dans le tableau n°1 ci-dessous :

## **2. Définition**

Le mot « pesticide », terme générique dérivé des termes latins « caedere » (tuer) et « pestis » (fléau), intégré à la langue anglaise dès les années 1940, puis à la langue française à la fin des années 1950, et est utilisé aussi bien dans le langage courant que scientifique (**Baldi et al., 2013**). C'est une appellation générique regroupant diverses substances (molécules) et produits (formulations) (**Boland et al., 2004**).

Selon la **FAO (1986 a)**, un pesticide est une substance ou un mélange de substances utilisées pour empêcher d'agir, détruire ou neutraliser un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocives ou gênantes au cours de la production, de la transformation, de l'entreposage, du transport ou de la commercialisation de denrées alimentaires, de produits agricoles, de bois et de dérivés du bois, ou d'aliments pour animaux, ou encore susceptible d'être administré à des animaux pour détruire les insectes, arachnides ou autres parasites à la surface de leur corps ou à l'intérieur de leur organisme (**Ahlborg et al., 1991**).

**Tableau 1 :** Historique de l'évolution des grandes classes de pesticides des années 1900  
(Louchahi, 2015).

	HERBICIDES	FONGICIDES	INSECTICIDES
Avant	Sulfate de	Soufre	Nicotin
1900	cuivre Sulfate de fer	Sels de cuivre	
1900-1920	Acide sulfurique		Sels d'arsenic
1920-1940	Colorants nitrés		
1940-1950	Phytohormones...		Organochlorés Organophosphor
1950-1960	Triazines, urées Substituées	Dithiocarbamates Phtalimides	Carbamates
1960-1970	Dipyridyles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970-1980	Amino- Phosphonates Propionates	Triazoles Dicarboximides Phosphites Morpholines Phénylamides	Pyréthrinoides Benzoylurées (régulateurs de Croissance)
1980-1990	Sulfanyl urées...	Diéthofencarbe	Imidaclopride
1990-2000	Isoxaflutole Carfentrazo	Strobilurines SDN	Fipronil

### 3. La composition d'une formulation pesticide

Un pesticide comprend une ou des substances actives (ou matières actives) et des matières additives. Les substances actives ne sont pas utilisées telles quelles mais elles sont « formulées ». Selon **Fournier et al. (2002)**, la formulation des pesticides vise à assurer une efficacité optimale à la substance active et à en faciliter l'application pour l'agriculteur.

Le produit commercial est donc un mélange de plusieurs composants : il contient la substance active associée à divers formulants : les diluants (solvants, charges), les additifs (matière colorante ou odorante) et les adjuvants (produits destinés à améliorer la performance de la substance active) qui peuvent eux-mêmes présenter une certaine toxicité pour la plante traitée et l'utilisateur (**Fournier et al., 2002**). Les formulations sont soit liquides comme les concentrés solubles (SL) ou les concentrés émulsionnables (EC), ou les suspensions concentrées (SC) ou les solides en poudre mouillable (WP) ou en granulés dispersables (WG).

Les adjuvants quand ils sont ajoutés directement dans la cuve du pulvérisateur juste avant la pulvérisation, sont qualifiés d'adjuvants extemporanés. Ces adjuvants sont utilisés pour améliorer la qualité de la bouillie, sa stabilité, la qualité de la pulvérisation et le devenir du produit phytosanitaire quand il a atteint la cible. Selon **Arvalis (2012)**, on distingue les huiles adjuvants (végétales ou minérales) les adjuvants mouillants et adhésifs et les humectants composés de sels minéraux (azote, sulfates,...).

### 4. Classification

Les ingrédients actifs de la plupart des pesticides sont soit biologiques (contiennent du carbone) ou inorganique (sulfate de cuivre, sulfate ferreux, cuivre, chaux, soufre, etc.) (**Gunnell et al., 2007**).

Les pesticides peuvent être classés selon divers critères tels que les classes chimiques, les groupes fonctionnels, le mode d'action et la toxicité.

#### 4.1. Classification selon la structure chimique

Il existe trois catégories des pesticides :

##### 4.1.1. Les pesticides inorganiques :

L'essentiel de ces pesticides sont des fongicides à base de soufre et de cuivre sous diverses formes dont une des plus utilisées est la bouillie bordelaise, employés pour traiter les cultures maraîchères (**Calvet et al., 2005**).

#### 4.1.2. Les pesticides organométalliques :

Ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe d'un métal tel que le zinc et le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate. Il s'agit des pesticides de la famille des dithiocarbamates. Des exemples de ces pesticides sont le mancozèbe et le manèbe (Calvet *et al.*, 2005).

#### 4.1.3. Les pesticides organiques :

Les produits chimiques de la majorité des pesticides organiques, les plus largement utilisés, ont tendance à être plus complexes et moins solubles dans l'eau que ceux des pesticides inorganiques (Debost-Legrand *et al.*, 2016).

Ils sont très nombreux et appartiennent à diverses familles chimiques parmi lesquelles on peut citer : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthriinoïdes de synthèse, les chloracétamines, les triazines, les triazoles, les dérivés de l'urée, ect... (Calvet *et al.*, 2005). Les structures chimiques de certaines familles sont illustrées dans le tableau n°2 ci-dessous présenté.

### 4.2. Classification selon la cible biologique

Cette classification se base sur le type de parasite à combattre. Plusieurs familles appartiennent à ce système de classification telles que : Les acaricides, les aphicides, les ovicides, les larvicides, les molluscicides, les hélicides, les rodenticides, les taupicides, les corvicides et les termicides. Toutefois les principales familles sont : les insecticides, les fongicides et les herbicides (Periquet *et al.*, 2004).

#### 4.2.1. Les herbicides

Les herbicides sont destinés à lutter contre certains végétaux (les « mauvaises herbes » ou plantes adventices), qui entrent en concurrence avec les plantes à favoriser et à protéger en ralentissant leur croissance. L'herbicide le plus connu est le glyphosate (Roundup) qui inhibe la synthèse des acides aminés dans les plantes jugées « indésirables » pour les cultures (Foubert, 2012).

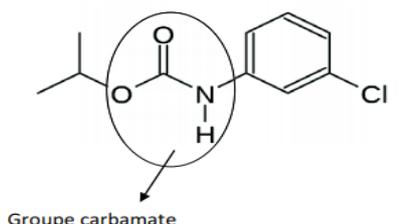
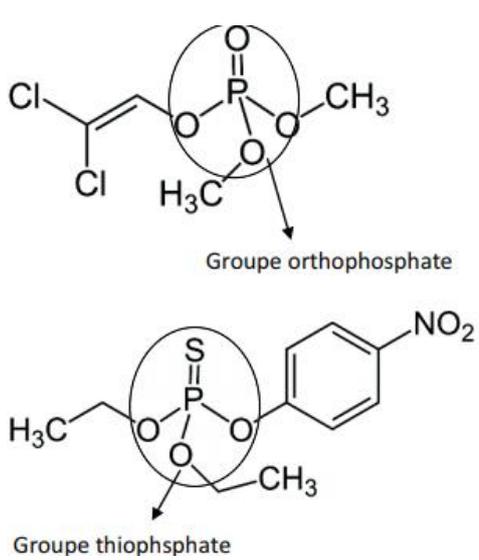
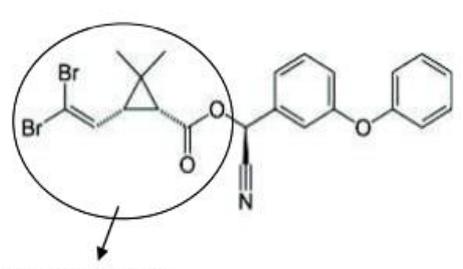
#### 4.2.2. Les insecticides

Selon Batch (2011), les insecticides sont des substances actives ayant la propriété de tuer les insectes, leurs larves et/ou leurs œufs. Les insecticides organiques de synthèse sont des molécules carbonées, synthétisées, et se distinguent des insecticides inorganiques ou minéraux. Les insecticides actuels se répartissent en cinq familles principales qui sont : les

organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyretrinoïdes et les nicotiniques (Ramade, 2005).

**Tableau 2:** Structures chimiques caractéristiques de certaines familles de pesticides (Louchahi, 2015).

Famille chimique	Formule développée	Nom chimique
Triazines		1-chloro-3-éthylamino-5-isopropylamino-2,4,6-triazine ou atrazine (herbicide)
Organochlorés		1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)éthane ou <b>DDT</b> (insecticide)
Urées substituées		3-(3,4-dichloro)-1-méthoxy-1-méthylurée ou <b>linuron</b> (herbicide)

<p><b>Carbamates</b></p>		<p>Isopropyl 3-Chlorobanilate ou <b>Chlorprophame</b> (herbicide)</p>
<p><b>Organophosphorés</b></p>		<p>2,2 dichlorovinyl-dimethyl phosphate ou <b>dichlorvos</b> (insecticide)</p> <p>O-O-diéthyl O-(4-nitrophényl) phosphorothioate ou <b>Parathion éthyle</b> (insecticide)</p>
<p><b>Pyréthrenoïde</b></p>		<p>(S)-<math>\alpha</math>-cyano-3-phénoxybenzyle(1R ,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane carboxylate ou <b>deltaméthrine</b> (insecticide)</p>

#### 4.2.3. Les fongicides

Les fongicides sont destinés à éliminer les moisissures et parasites (champignons...). Le fongicide le plus ancien et le plus courant est le soufre et ses dérivés ainsi que le cuivre, le triazole et le benzène (Foubert, 2012).

Dans le tableau n°3, sont présentées les différentes catégories de pesticides selon la cible visée :

**Tableau 3 :** classification des pesticides selon la cible visée (INSERM, 2013).

Pesticide	Utilisation	Exemple
<i>Les insecticides</i>	utilisés contre les insectes nuisibles	Dichlorodiphényltrichloroéthane, déltamethrine.
<i>Les fongicides</i>	utilisés contre les champignons phytopathogènes ou vecteurs de mycoses animales ou humaines.	Moncozèbe, hexaconazol, Chlorothalonil
<i>Les herbicides</i>	qui détruisent les plantes adventices des cultures et, de façon plus générale, toute végétation jugée indésirable.	2-4-D, glyphosate
<i>Les acaricides</i>	qui détruisent les acariens	Abamectine, nicotine
<i>Les nématicides</i>	employés contre les nématodes phytoparasites.	Bromomethane, chloropicrine
<i>Les molluscicides</i>	ou hélicides qui détruisent les gastéropodes.	Methiocarbe, mercaptodiméthure
<i>Les rodenticides</i>	qui tuent les rongeurs comme les rats	Warfarine, phosphure de zinc
<i>Les avicides</i>	destinés à éliminer les oiseaux ravageurs	Strychnine

#### 4.3. Classification selon le mode d'action

Un dernier type de classification des pesticides peut être opéré à partir du mode d'action du pesticide considéré sur l'organisme indésirable visé (Bonnefoy, 2013).

La classification des pesticides par mode d'action en herbicides, fongicides et insecticides est très bien illustrée dans le tableau n°4 qui représente les principales familles des pesticides utilisées dans l'agriculture.

**Tableau 4** : Classement des pesticides par mode d'action (Bonnefoy, 2013).

<b>Herbicides</b>	
De contact	Agit sur les parties de la plante avec lesquelles il entre en contact.
Systémique	Absorbé par la plante, se déplace à l'intérieur de celle-ci.
Sélectif	Ne contrôle que certaines plantes traitées.
Non sélectif	Contrôle toutes les plantes traitées.
Résiduaire	Se dégradent lentement et contrôle les plantes sur une longue période.
Non résiduaire	Est rapidement inactif après son application et ne contrôle les plantes que sur une courte période.
<b>Fongicides</b>	
Préventif	Protège la plante en empêchant que la maladie ne se développe pas.
Curatif	Réprime une maladie qui est déjà développée.
<b>Insecticides</b>	
De contact	Agit lorsque l'insecte entre en contact avec le produit.
D'inhalation	Agit lorsque l'insecte respire le produit.
D'ingestion	Agit lorsque l'insecte se nourrit du produit.

Une fois en contact avec leur cible, les pesticides peuvent agir de diverses manières. Les insecticides peuvent notamment agir en interférant avec le système nerveux de l'insecte, ou en empêchant sa mue.

Les herbicides peuvent cibler le processus de photosynthèse des plantes et l'inhiber, ou encore reproduire les effets des régulateurs de croissance produits par la plante elle-même. Enfin, les fongicides interviennent notamment sur la division cellulaire des champignons, et sur leur processus de synthèse des acides aminés (Bonnefoy, 2013).

### 5. Mode d'action des pesticides

Les modes d'action des pesticides sont très variés et évoluent au gré des innovations de l'industrie phytosanitaire. En effet, la grande diversité des cibles s'accompagne d'une grande variété de modes d'action, aussi bien entre les différentes catégories de pesticides qu'à l'intérieur même de ces catégories, en lien avec leurs propriétés physicochimiques, et donc toxicologiques (Calvet *et al.*, 2005).

### 5.1. Action des herbicides

Les herbicides, appelés parfois désherbants sont des substances chargées de détruire ou de ralentir la croissance des mauvaises herbes, nommées adventices. Elles se distinguent entre elles par rapport à leur voie de pénétration dans les végétaux et à leur déplacement dans la plante (**Belmehel, 2019**).

Agissant sur différents processus de croissance et de développement des plantes, ils perturbent le fonctionnement de la physiologie de la plante (la photosynthèse ou la perméabilité membranaire), aussi de la croissance (la division cellulaire, l'élongation, etc...) et à la biosynthèse des constituants cellulaires (lipides, pigments caroténoïdes, acides aminés, etc...) (**Batsch, 2011**).

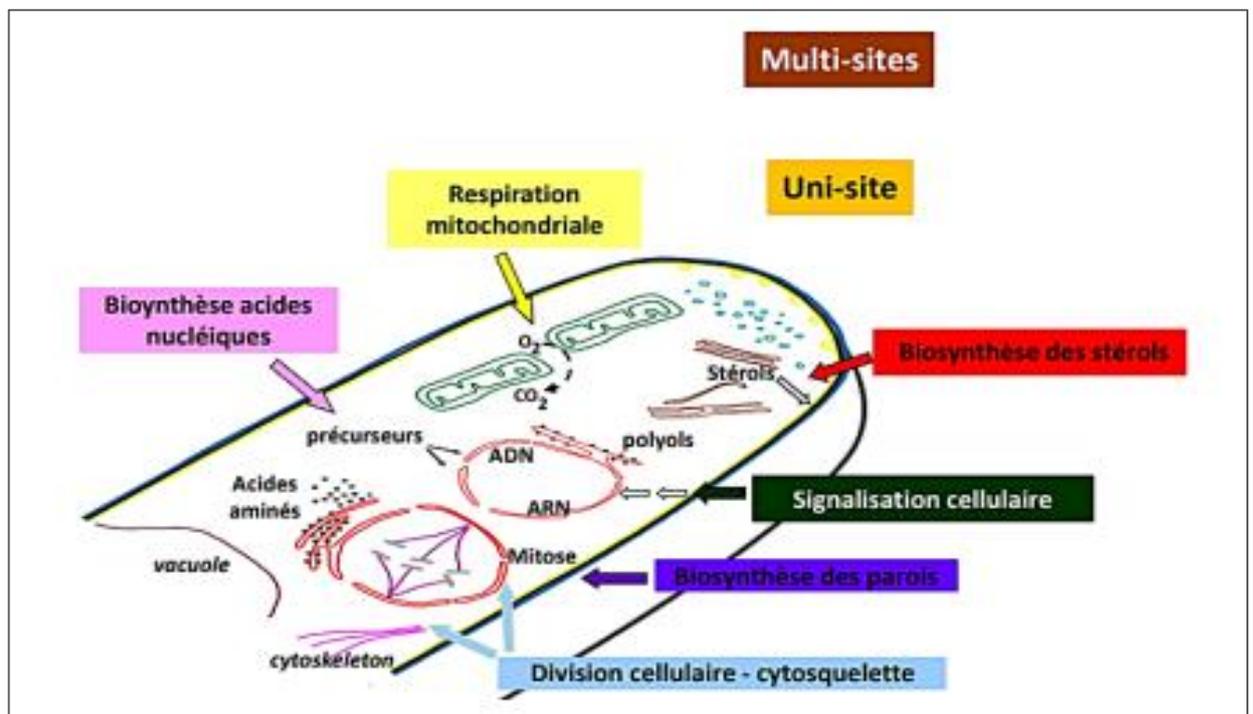
### 5.2. Action des fongicides

Les fongicides sont des substances conçues exclusivement pour éliminer ou limiter le développement des champignons parasites des végétaux. Leur effet pourra être qualifié de « préventif » lorsque son action se situe avant la pénétration du parasite dans les tissus de la plante, de « curatif » lorsqu'il intervient sur des filaments déjà bien installés dans les tissus avant l'apparition des premiers symptômes, ou d'« éradiquant » lorsqu'il intervient sur des filaments déjà bien installés dans les tissus avec l'apparition des premiers signes de la maladie (**Azzouz, 2012**).

Leur mode d'action, peut être observé sur un seul site et on parle ici de fongicide unisite, ou sur plusieurs cibles et on parle dans ce cas de fongicide multi-sites (**Batsch, 2011**) (**Fig. 1**).

La plupart des fongicides utilisés n'ont qu'un seul site d'action pour stopper ou altérer le bon fonctionnement d'une réaction nécessaire à la survie du champignon, ce qui engendrera la mort de la cellule. Cependant, si ces cellules mutent au niveau de l'unique site d'action du fongicide, le produit peut devenir inactif car il ne reconnaîtra plus sa cible. Il en résulte ce qu'on appelle une résistance du pathogène au fongicide. Les fongicides multi-sites sont dans ce cas des alliés de choix puisque l'acquisition d'une résistance par le pathogène doit passer par la mutation de plusieurs cibles, ce qui n'est encore jamais arrivé (**Belmehel, 2019**).

Le tableau n°5 illustre les grandes lignes des principaux modes d'action fongicides sur les organismes cibles.



**Figure 1** : Principaux sites d'action des fongicides (INRA, 2019).

**Tableau 5** : Modes d'action des fongicides (Belmehel, 2019).

<b>Action sur les processus respiratoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Inhibition des complexes II et III</li> <li>→ Phosphorylation oxydative</li> <li>→ Inhibition de la germination</li> </ul>
<b>Action sur les biosynthèses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Biosynthèse des stéroïdes</li> <li>→ Biosynthèse de l'ARN et de l'ADN</li> <li>→ Biosynthèse des mélanines</li> </ul>
<b>Action sur les microtubules</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Combinaison avec la tubuline</li> </ul>
<b>Autres modes d'action</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Action sur les membranes et la croissance</li> <li>→ Inhibition de la germination</li> <li>→ Modification de la perméabilité cellulaire</li> <li>→ Inhibition de l'élongation des tubes Germinatifs</li> </ul>

### 5.3. Actions des insecticides

Les insecticides sont des biocides destinés à détruire les insectes pour assurer la protection des cultures. Largement utilisés en agriculture pour éliminer les ravageurs, ils sont également présents dans l'environnement domestique sous forme de spécialités contre les poux, de médicaments vétérinaires, d'insecticides ménagers, de produits de jardinage ou encore de xyloprotecteurs (**Testud et Grillet, 2007**).

Considérés comme des produits neurotoxiques, leurs actions sur le système nerveux se manifeste par le blocage de la propagation de l'influx nerveux au niveau des neurones et des synapses, tant au niveau du système nerveux central que périphérique (**Calvet et al., 2005**).

Certains insecticides agissent en perturbant la physiologie de la reproduction de l'insecte (perturbateurs de mue) alors que d'autres inhibent la production de chitine, élément constitutif majeur de l'exosquelette des insectes (**Batsch, 2011**).

## 6. Devenir des pesticides dans l'environnement

D'une manière générale, les pesticides engendrent un effet néfaste sur l'environnement, donc un certain nombre de risques à l'égard de la composition chimique de l'air, de l'eau et du sol qui se traduisent par des pollutions dont les conséquences toxicologiques (pour l'homme) et éco-toxicologiques (pour les organismes vivants autres que l'homme) peuvent être préjudiciables à la qualité de l'environnement (**Mamy et al., 2008**).

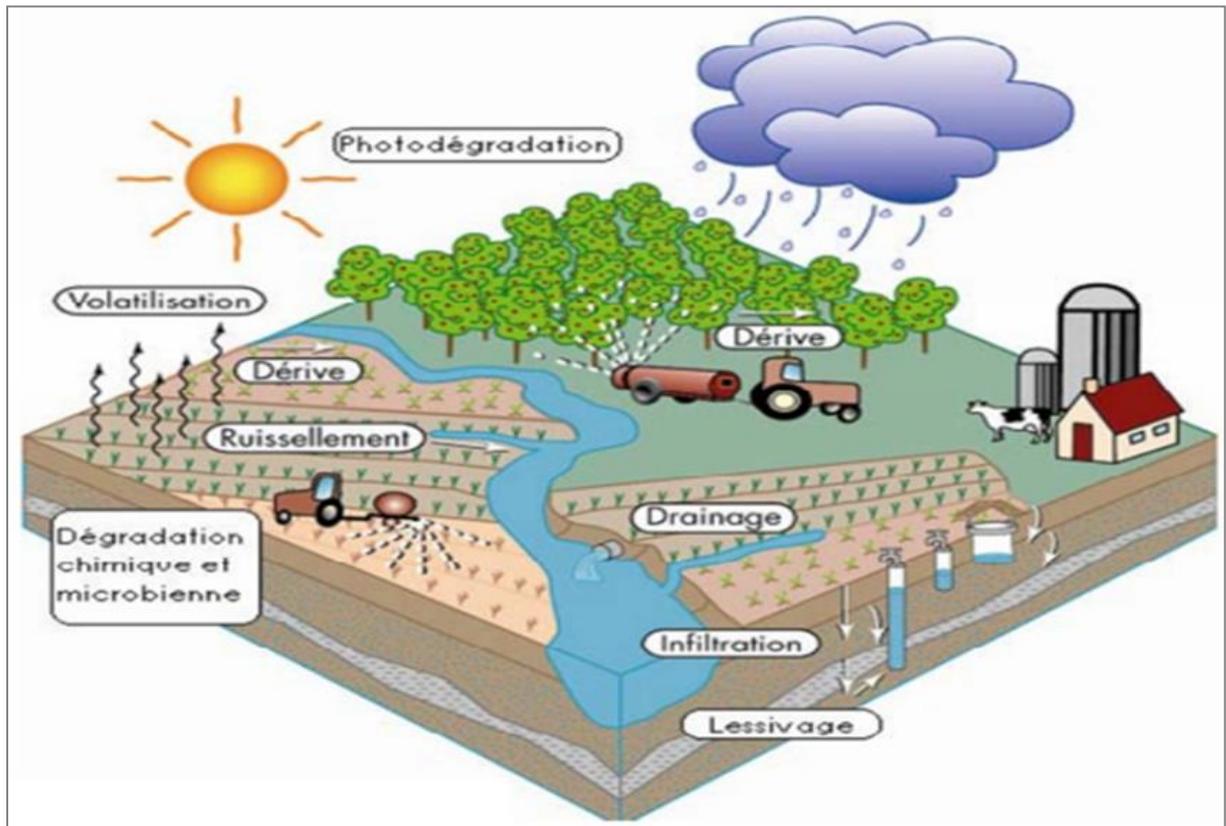
Les matières actives phytosanitaires sont appliquées, le plus souvent, sous la forme de liquides pulvérisés sur les plantes et/ou sur le sol. Il existe d'autres cas où les produits phytosanitaires sont incorporés au sol, injectés ou disposés sous forme de granulés (**Hayo et al., 1997**).

Une fois arrivés au sol ou dans la plante, les pesticides commencent à disparaître soit vers l'atmosphère, les eaux ou dans le sol, soit disparaître par dégradation (biotique et abiotique) ou par les eaux de surface ou souterraines. Ils peuvent également être retenus dans le sol (**Fig. 2**).

### 6.1. La dispersion

C'est le déplacement du produit et éventuellement de ses dérivés hors du point de son application (**Grébil et al., 2001**).

La dispersion s'effectue principalement dans le sol, dans l'atmosphère et dans l'eau.



**Figure 2** : Devenir des pesticides dans l'environnement (Tellier et al., 2006).

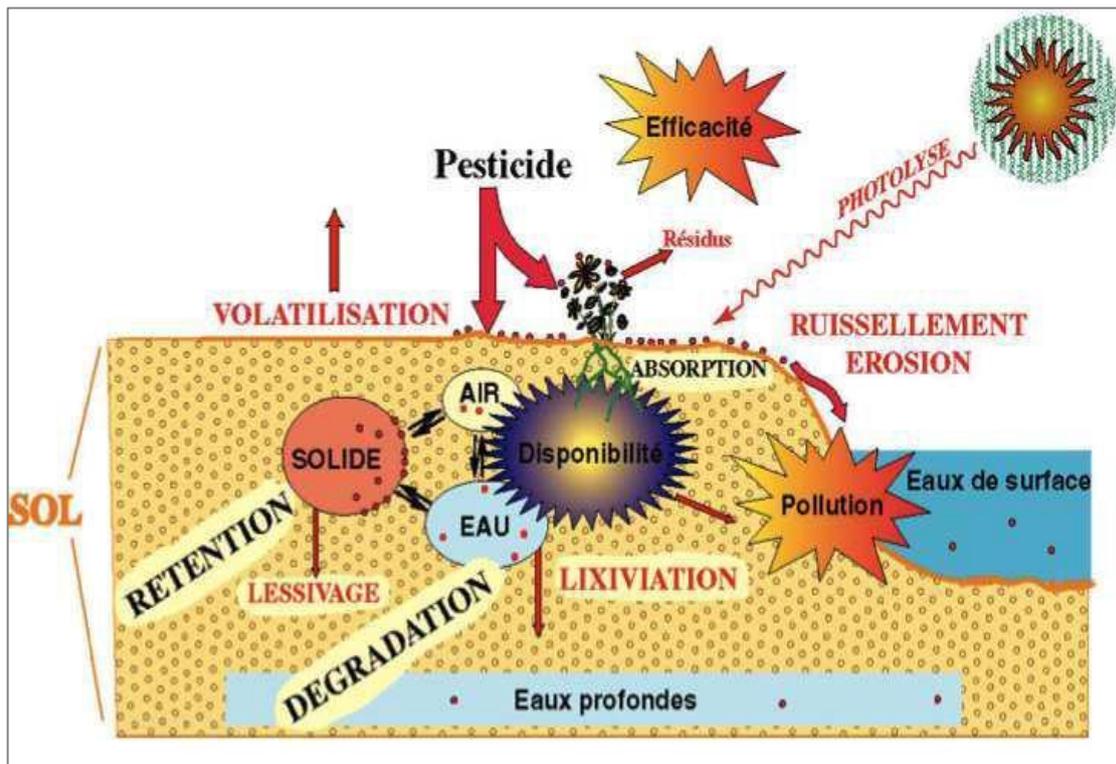
### 6.1.1. Dans le sol

La pollution des sols a pris au cours des dernières décennies des dimensions de plus en plus préoccupantes, tant par la multiplicité de ses causes que par l'ampleur croissante des surfaces affectées au point de devenir un problème majeure de l'environnement et de santé publique (Ramade, 2005).

Les molécules de pesticides sont entraînées dans le sol par l'infiltration des eaux de pluies. Lorsque les molécules sont en solution, on parle de lixiviation, si les molécules sont associées à des phases solides on parle de lessivage. En effet, ces substances sont transformées dans le sol en divers produits de dégradation dont la toxicité n'est pas toujours connue.

Les produits phytosanitaires touchent les bactéries, champignons, algues, vers de terre et insectes. Cela peut avoir un effet nocif sur la fertilité du sol. Les vers de terre qui jouent le rôle d'agents actifs de la fertilité du sol sont atteints par les pesticides via l'eau polluée qui imbibe le sol (Calvet et Charnay, 2002).

La dispersion des pesticides dans le sol est illustré dans la figure n°3 ci-dessous :



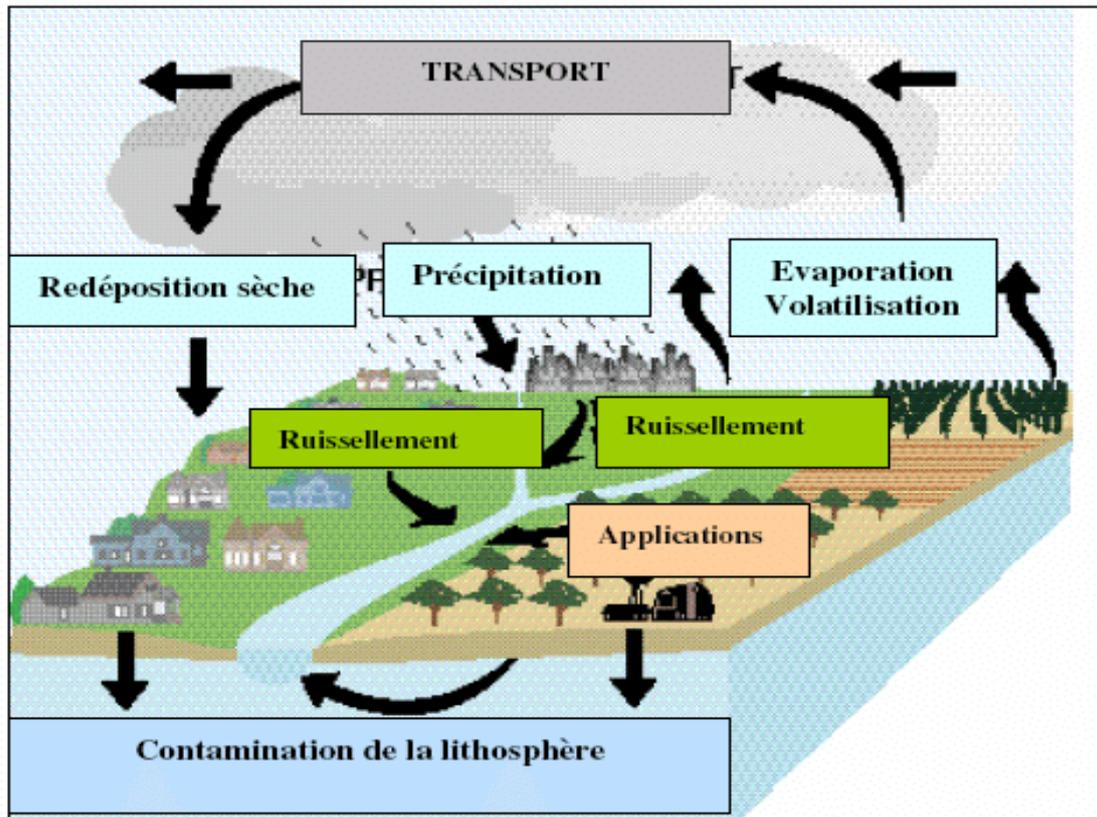
**Figure 3** : Comportement des pesticides dans le sol (INRA, 2011).

### 6.1.2. Dans l'atmosphère

La volatilisation est l'un des principaux processus par lequel les pesticides sont exportés en dehors de la zone cible. Le passage des produits phytosanitaires du sol vers l'atmosphère peut se produire lors de leur application par pulvérisation dans le cas où le composé est très volatil, ce qui forme des aérosols qui vont être transportés dans l'atmosphère. Il y'a également l'érosion éolienne qui provoque le transport des particules contaminées du sol (Aissaoui, 2012).

La volatilisation des produits phytosanitaires dépend principalement des propriétés physico-chimiques du composé mais elle peut être influencée par les conditions

météorologiques (température, humidité et ensoleillement) et la nature de la surface traitée (présence de végétation ou sol nu) (Marinoviche et al., 1996) ( Fig. 4).



**Figure 4 :** Cycle de contamination atmosphérique par les pesticides (Fenske et al., 2002).

### 6.1.3. Dans l'eau

Une des conséquences environnementales majeures de l'agriculture intensive actuelle est la dégradation de la qualité des eaux de surface et souterraine. Les pesticides peuvent facilement pénétrer dans le sol et les sources d'eau (Merhi, 2008). Cela peut se faire suivant trois voies d'écoulement, soit par ruissellement où la concentration est en générale maximale (lors de fortes pluies survenant peu de temps avant l'application), soit par le drainage artificiel des sols (avec des concentrations moyennes), soit par lixiviation (Batch, 2011).

La présence des pesticides dans les eaux de rivières présente un impact direct sur la qualité des sources d'approvisionnement en eau potable, ils peuvent aussi atteindre les eaux

souterraines par leur fort potentiel de lessivage, ce qui menace la qualité de ces eaux (Gagné, 2003).

## 6.2. La dégradation

La dégradation des pesticides dans le sol se fait soit par les micro-organismes du sol (biologique) ou par des réactions chimiques (abiotiques). Elle augmente avec la température et la teneur en eau du sol. La vitesse de dégradation est indiquée par la demi-vie (DT50), mais il faut cependant prendre en considération les produits de dégradation (métabolites), car ils peuvent être également nocifs (Grébil *et al.*, 2001).

### 6.2.1. La dégradation biotique ou dégradation biologique

C'est une transformation structurelle de la molécule (pesticide) par les micro-organismes du sol de toutes sortes (actinomycètes, bactéries, champignons) qui sont peu spécifiques vis-à-vis des molécules chimiques dégradées (Grébil *et al.*, 2001). Les paramètres qui influencent la biodégradation sont par exemple : le pH, la température, l'aération et l'humidité (Aissaoui, 2012).

### 6.2.2. La dégradation abiotique ou non biologique

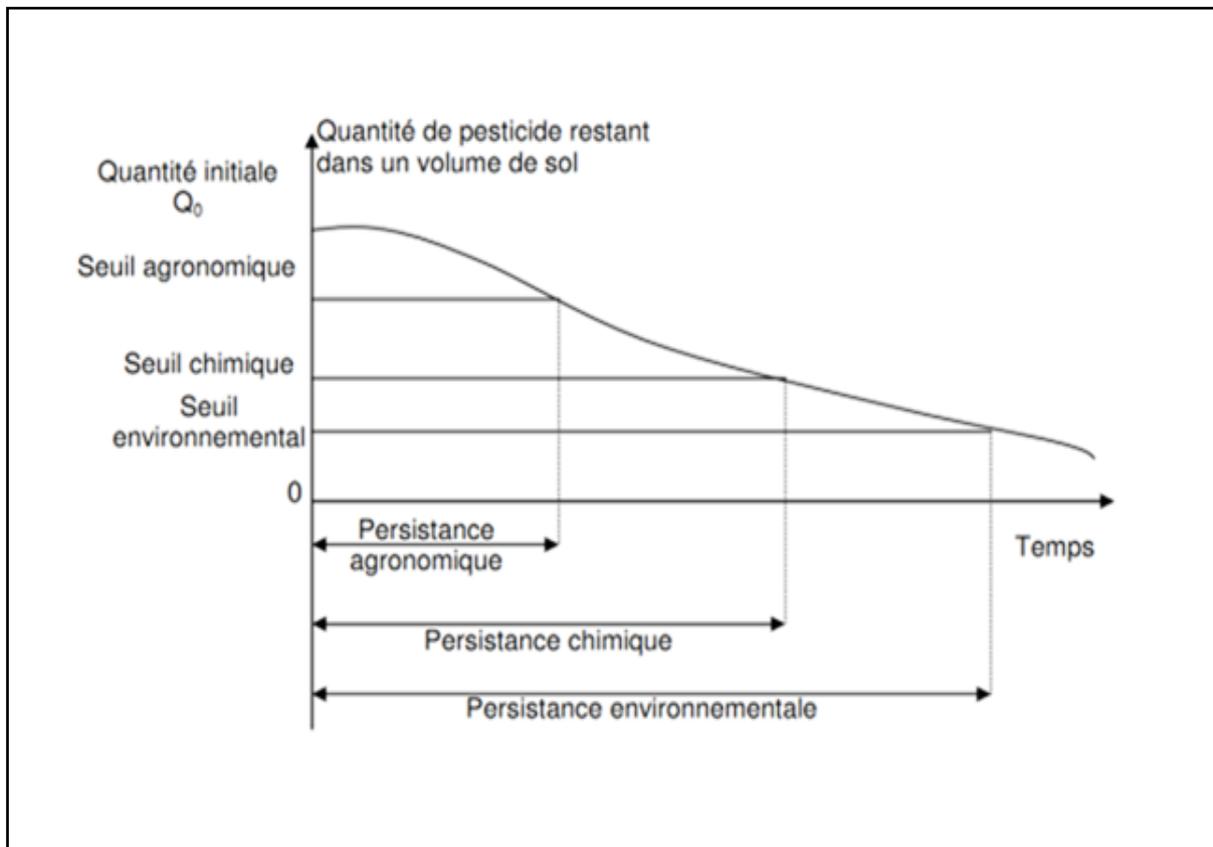
Les transformations abiotiques sont dues à des réactions de photo-dégradations des molécules à la surface du sol et sur les parties aériennes des végétaux, sous l'effet des rayons solaires et les transformations chimiques dans la surface du sol et sur les surfaces des constituants de la phase solide du sol (Calvet *et al.*, 2005).

## 7. La persistance des pesticides

La persistance d'un pesticide dans un milieu est décrite par son temps de demi-vie dans ce milieu, c'est le concept DT50 qui correspond au temps nécessaire pour que la moitié du polluant disparaisse. En effet, définir la persistance des pesticides revient à évaluer la résultante de l'action des processus qui contribuent à la disparition de la molécule dans l'environnement (Craven *et Hoy*, 2005).

Calvet *et al.* (2005) définissent trois sorte de persistance dans le sol, la persistance agronomique correspond au temps pendant lequel les effets phyto-toxiques se manifestent, la persistance chimique résultante d'analyse chimique et enfin persistance environnementale basées sur l'observation d'effets sur les organismes non cibles et le milieu.

La persistance de certains pesticides dans le sol est présentée dans la figure n°5, alors que la persistance des pesticides dans l'eau est illustrée par le tableau n°6.



**Figure 5** : Les différentes définitions de la persistance d'un pesticide dans le sol (Calvet et al., 2005).

## 8. Caractéristiques physicochimiques des pesticides

Les pesticides sont caractérisés par plusieurs propriétés, à savoir :

### 8.1. La tension de vapeur et volatilisation

La tension de vapeur d'une substance est la pression de vapeur (PV) saturante à l'équilibre thermodynamique des phases solides et liquides de cette substance.

La valeur minimale de (PV) qui est  $10^{-2}$ Pa permet aux pesticides de s'évaporer. A titre d'exemple, on cite les organochlorés et le 2,6-dinitroanile qui ont les (PV) les plus élevées. Les azotes, les Thio carbamates ont les valeurs les plus basses (Boukrou et Chaboub, 2018).

**Tableau 6:** Persistance de certains pesticides dans l'eau (El bakouri, 2006).

Famille des pesticides	Persistance
Organochlorés	2 à 5 mois
Dérivés de l'urée	4 à 10 mois
Triazines	3 à 18 mois
Acides benzoïques	3 à 12 mois
Amides	2 à 10 mois
Toluidines	6 mois
Nitriles	4 mois
Carbamates	2 à 8 semaines
Acides aliphatiques	3 à 10 semaines
Organophosphorés	7 à 84 jours

Parmi les facteurs qui influencent la tension de vapeur, on peut citer :

### 8.1.1. La température

L'augmentation de la pression de vapeur est proportionnelle à la température en raison de l'agitation thermique qui favorise efficacement la catalyse des liaisons moléculaires (Calvet *et al.*, 2005).

### 8.1.2. La composition chimique et la structure moléculaire

La transformation des molécules à l'état gazeux n'est possible qu'après la suppression des liaisons moléculaires qui dépendent progressivement de la température et inversement des fortes liaisons intermoléculaire. L'augmentation de la température de fusion ( $T_f$ ) et la température d'ébullition ( $T_{eb}$ ) agissent sur la diminution de la PV (Calvet *et al.*, 2005).

### 8.1.3. Coefficient de Henry

Il caractérise l'aptitude d'une substance active en solution à se libérer dans l'air (s'évaporer). Il s'exprime en (Pa/m<sup>3</sup>/mol). Plus il est élevé, plus le taux de vaporisation augmente et plus le produit sera plus polluant (Calvet *et al.*, 2005).

## 8.2. La solubilité dans l'eau

La solubilité d'un pesticide dans l'eau constitue sa concentration à l'équilibre d'une solution saturée à une température donnée. Elle s'exprime en mg. L<sup>-1</sup> (Calvet *et al.*, 2005).

La solubilité des pesticides dépend de trois facteurs principaux :

### 8.2.1. La composition chimique des pesticides

Il a été généralement constaté que les pesticides ionisés sont plus solubles que ceux non ionisés (Boukrou et Chaboub, 2018).

### 8.2.2. La composition chimique de la phase aqueuse

Le pH (facteur important ayant une relation réversible entre les pesticides acides et basiques faibles et le pH de la phase aqueuse) et la salinité du sol agissent inversement sur leur solubilité en raison de l'hydratation des ions qui est à l'origine de certaine force des ions alors que la matière organique favorise la solubilité de ces derniers.

### 8.2.3. La température

La température a un effet positif sur la solubilité des substances dans l'eau. Ainsi, la solubilité des pesticides est généralement faible.

Le Tableau n°7 montre leur domaine de solubilité dans l'eau.

**Tableau 7** : Domaines de la solubilité de quelques familles chimiques de pesticides  
(Calvet et al., 2005).

Domaine de solubilité dans l'eau (mg. L <sup>-1</sup> )	Famille chimique
10 <sup>-3</sup> à 10 <sup>-11</sup>	HAP*, PCB*
10 <sup>-4</sup> à 10	Organochlorés, pyrethrinoides
10 <sup>-1</sup> à 10 <sup>2</sup>	2,6- dinitroaniline, dérivés pyrimidiques
10 à 10 <sup>3</sup>	Azoles, benzamides, urées
10 à 10 <sup>7</sup>	Anilides, carbamates, organophosphorés

### 8.3. Hydrolyse

L'hydrolyse est évaluée par le temps nécessaire à la dégradation de 50% de la substance active dans l'eau, exprimé en jours ou en heures à un pH données (Calvet et al., 2005).

### 8.4. Mobilité

Il s'agit du potentiel de déplacement d'un pesticide dans le sol, Elle désigne aussi le temps nécessaire pour qu'un pesticide se décompose dans le sol (dégradation biologique ou abiotique) (Barret, 2006).

## 9. Intérêt de l'utilisation des pesticides

### 9.1. Usage des pesticides

Durant les dernières années, le monde a connu une amélioration importante dans le secteur agricole, notamment la production alimentaire, et cela grâce à l'utilisation des pesticides (Camard et Magdelaine, 2010).

On distingue les pesticides à usages agricoles utilisés pour la protection des végétaux contre les maladies et les organismes nuisibles aux cultures, et les biocides ou pesticides à usages non agricoles utilisés en hygiène publique (lutte anti-vectorielle) et dans d'autres applications comme la conservation du bois, la désinfection, ou certains usages domestiques (Calvet et al., 2005).

Plusieurs appellations sont utilisées pour désigner un pesticide à usage agricole : produits phytosanitaires, produits phytopharmaceutiques, produits agro pharmaceutiques, produit antiparasitaires à usage agricole (Ismene, 1993).

Il existe six catégories de pesticides selon leur destination de traitement, à savoir : les cultures, les bâtiments d'élevage, les locaux de stockage des produits végétaux, les zones non agricoles, les bâtiments d'habitation, l'homme et les animaux (**Calvet et al., 2005**).

L'agriculture est de loin l'activité la plus consommatrice de pesticides. L'usage non agricole ne représente en effet que 12% du marché global (**Fillatre, 2011**).

L'usage des pesticides conjugué à celui d'engrais a permis de multiplier par trois les rendements agricoles depuis 1960 et de limiter la déforestation. En 50 ans, la moitié de la surface de la forêt actuelle a été préservée (**Gatignol et Étienne, 2010**).

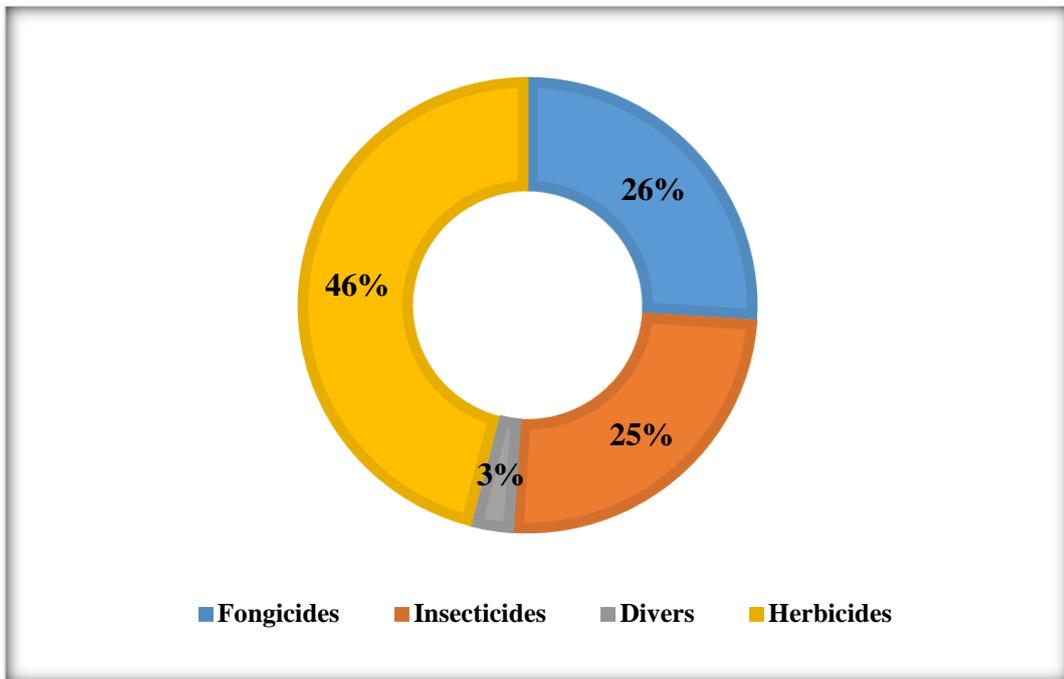
## **9.2. Le marché des pesticides**

### **9.2.1. Dans le monde**

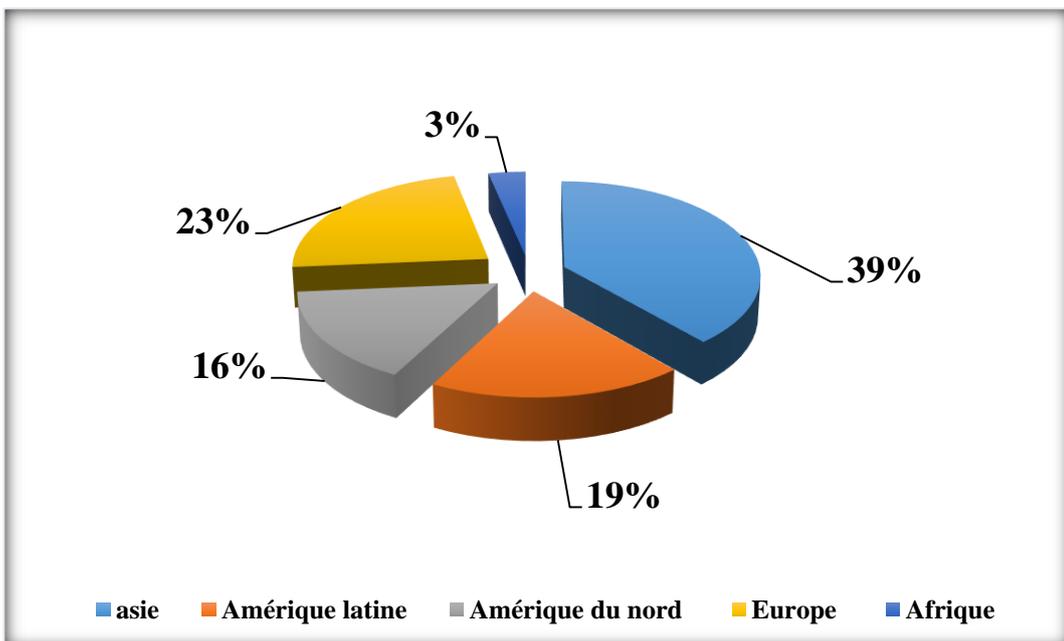
Le marché mondial des pesticides représente environ 40 milliards de dollars. Il est stable depuis les années 2000. Dans le monde il existe plus de 100 000 spécialités commerciales, composées de 9000 matières actives différentes, autorisées à la vente. Chaque année, 15 à 20 nouvelles matières actives qui s'y rajoutent (**UIPP, 2011**).

D'après les publications de l'**UIPP (2011)**, les herbicides représentent 46% du marché mondiale des pesticides, les fongicides représentent près de 26%, et les insecticides avec 25% (**Fig. 6**).

Selon l'Union des industries et de la Protection des Plantes (**UIPP, 2011**), le chiffre d'affaire (CA) mondial du marché des phytosanitaire a progressé de 15 %. L'Europe reste le leader avec 27,7 % des parts des marchés, viennent ensuite l'Asie à 26,4%, l'Amérique latine à 22,9%, l'Amérique du nord à 19,1% et enfin l'Afrique à 4% (**Fig. 7**).



**Figure 6 :** Le marché mondial des pesticides dans le monde par catégorie (UIPP, 2011).



**Figure 7 :** Le marché mondial des pesticides dans le monde par région (UIPP, 2011).

### 9.2.2. En Algérie

La production de pesticides en Algérie a été assurée par des entreprises de gestion des pesticides répondant aux noms d'Asmidal et Moubydal. Cependant l'économie du marché Algérien a poussé l'importation de ces produits par plusieurs entreprises. Cela s'explique par l'utilisation massive des pesticides dans divers domaines (**Bouziani, 2007**). Le domaine agricole est celui qui use le plus de ces produits pour le traitement des cultures et la lutte contre les ravageurs, ce qui permet d'augmenter la production agricole (**Testud et Grillet, 2007**).

Une enquête effectuée par **Ayad Mokhtari (2012)** a montré que les organophosphate, tel que le Chlorpyrifos, font partie des pesticides les plus utilisés en Algérie.

Les quantités de pesticides utilisées en Algérie étaient d'environ 4 mille tonnes en 2013. Ainsi l'hypothèse d'un risque d'exposition chronique des agriculteurs et des consommateurs algériens aux pesticides peut être formulée (**Mokhtari et Mouhouche, 2016**).

## 9.3. Avantages et les inconvénients des pesticides

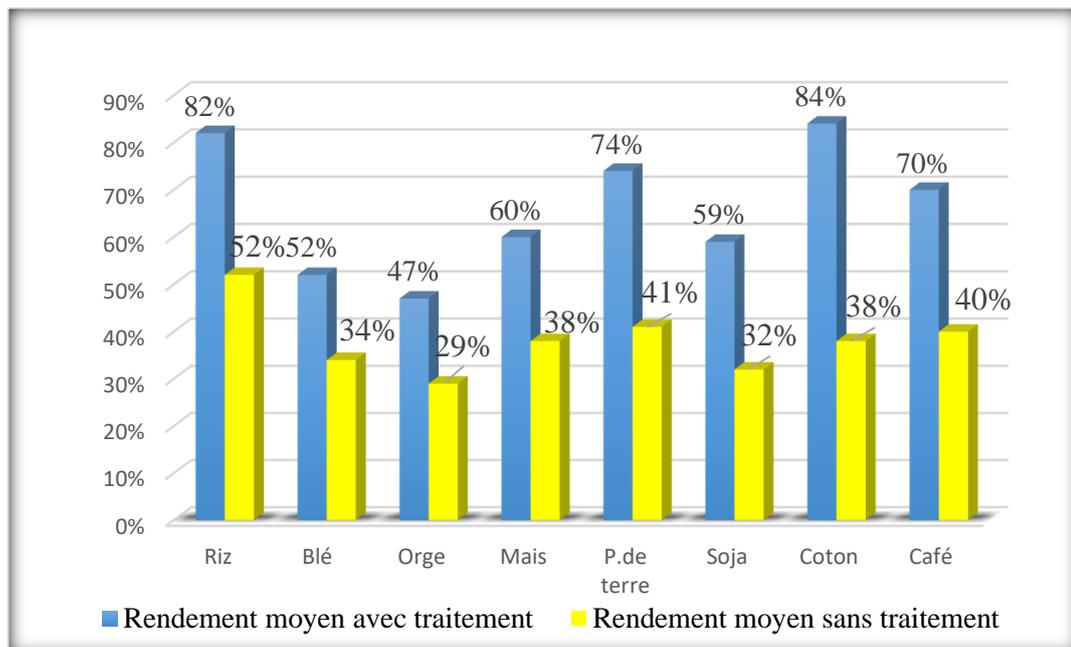
### 9.3.1. Les avantages

Les pesticides ont pour avantage de maximiser les rendements des exploitations agricoles et la qualité des produits, de minimiser la main d'œuvre, de répondre aux exigences en matière de préservation des végétaux et de permettre la commercialisation des produits agricoles.

D'après **Cooper et Dobson (2007)**, le bénéfice le plus considérable de l'introduction des pesticides est le gain très important sur les rendements dans les exploitations agricoles qui ont fait appel à ces substances. Pour les agriculteurs, l'utilisation de ces produits est un gain de temps et d'argent non négligeable, et aussi économique, par exemple : l'utilisation d'un herbicide permet de désherber en quelque heure d'application, ce que l'homme mettrait plusieurs jours à faire mécaniquement. **Damalas (2009)**, a également ajouté des avantages esthétiques, les consommateurs privilégiant les fruits et légumes sans défauts.

La FAO (Organisation Mondiale pour l'Alimentation et l'Agriculture) a réalisé des estimations de l'impact de l'absence de traitements phytopharmaceutiques sur différentes productions (**UIPP, 2011**).

Le graphique ci-dessous montre l'écart de rendement pour différentes grandes cultures avec ou sans utilisation de produits phytosanitaires (**Fig. 8**).



**Figure 8:** Estimation des rendements mondiaux moyens selon l'utilisation ou non de produits phytopharmaceutiques par rapport au rendement maximal **FAO (2005) in UIPP (2010)**.

En dehors de l'agriculture, les pesticides contribuent également dans des aspects sanitaires en luttant contre les insectes vecteurs de maladies : paludisme, malaria, typhus, et autres épidémies. Certains champignons pathogènes produisent des mycotoxines qui peuvent parfois être un réel danger pour l'homme (et notamment pour les animaux d'élevage). Un exemple bien connu est celui des alcaloïdes produits par l'ergot des céréales (*Claviceps purpurea*) qui peut générer des troubles neurologiques graves (**Calvet et al., 2005**).

### 9.3.2. Les inconvénients

Les inconvénients des pesticides ont provoqué des préoccupations excessives qui ont parfois fait oublier les immenses avantages qu'ils procurent et l'énorme potentiel qu'ils offrent pour l'augmentation de la production agricole des pays en développement.

Parmi les problèmes d'environnement qui intéressent l'agriculture tant dans les pays évolués que dans les pays en développement concernent le mouvement des pesticides, leur persistance et leur absorption par les plantes ; la résistance des nuisibles aux pesticides ; l'aptitude des microorganismes du sol à transformer rapidement par métabolisme certains

pesticides à la suite d'applications répétées ; l'exposition de l'utilisateur et du consommateur aux pesticides et à leurs résidus ou sous-produits (**Colloque international FAO/AIEA, 1982**).

- Dans l'eau : D'après **l'IFE., 2011** (Institut Français de l'Environnement) on retrouve des résidus de pesticides dans 96% des eaux superficielles (ruisseau, fleuve, glacier, rivière, étang, lac, ...) et 61% des eaux souterraines (proviennent des infiltrations de l'eau de pluie dans le sol).

- Dans l'air : **D'après l'INRA., 2008**, 60% des eaux de pluie contiennent des pesticides. La concentration maximale en pesticide dans l'eau de distribution est de  $1\mu\text{g/l}$  or quasiment tous les échantillons prélevés dépassait ce seuil.

Par ailleurs, les pesticides ont des effets néfastes sur le système immunitaire et endocrinien et peuvent provoquer plusieurs maladies comme l'asthme, la maladie de parkinson et des cancers. Les fœtus, les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées sont particulièrement vulnérables vis-à-vis des pesticides inhalés à long terme.

Les pesticides sont également accusés d'être trop proche des hormones, menacent le système nerveux et réduisent la fertilité. De plus, on les retrouve dans les tissus adipeux dans le cerveau, le sang, le lait maternel, le foie, le sperme et dans le sang du cordon ombilical des êtres humains (**Conso et al., 2002**).

### **1. Exposition de l'homme aux pesticides**

L'exposition aux pesticides s'effectue à travers le sol, l'eau, l'air ainsi que les aliments (Atmo, 2008). Que ce soit les agriculteurs ou les consommateurs. On distingue deux types d'exposition :

#### **1.1. Exposition professionnelle**

L'exposition professionnelle concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement (ANSES, 2010).

De plus, l'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs est très variable et complexe selon les exploitations agricoles. Elle est le plus souvent saisonnière et correspond à une succession de journées d'utilisation de produits chimiquement différents au cours de la saison et souvent également au cours d'une même journée (CPP, 2002).

#### **1.2. Exposition non professionnelle**

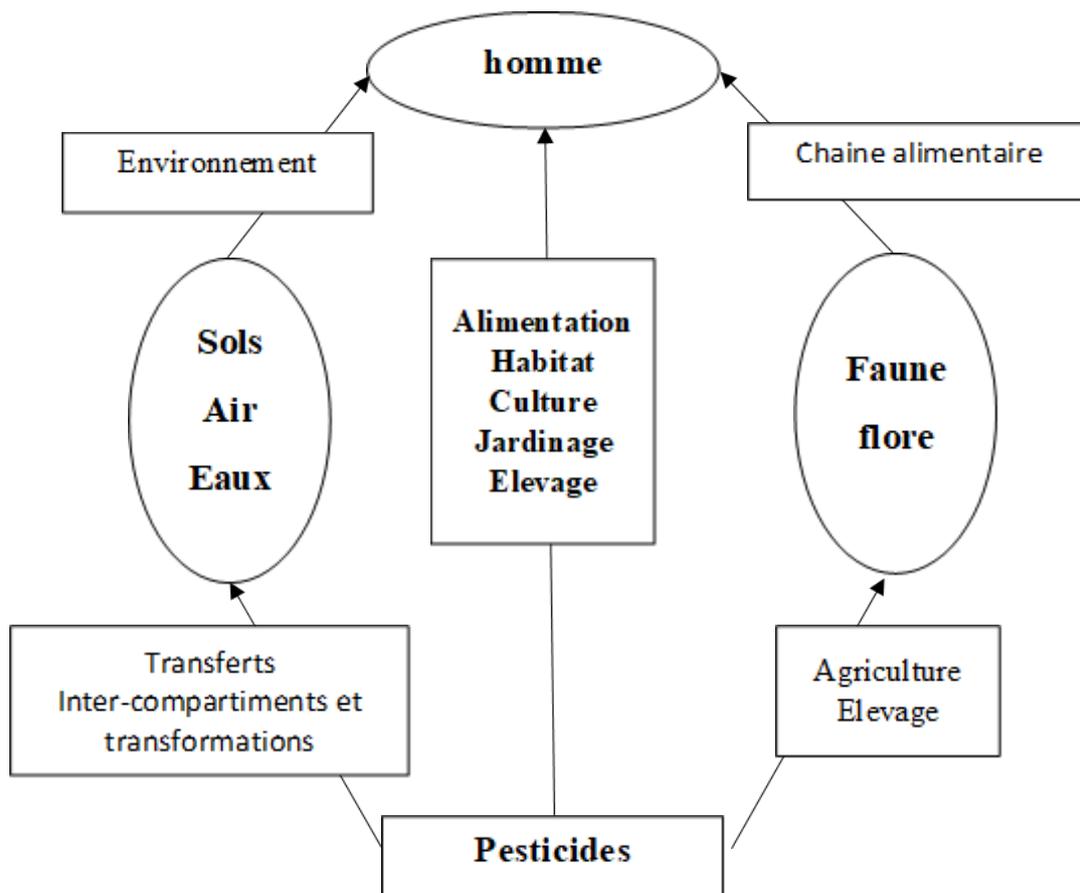
L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides lors des usages domestiques ou d'entretien des jardins mais surtout à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation.

En général, l'exposition est essentiellement cutanée, à moindre mesure aérienne et secondairement orale (repas, tabac,... sur le lieu de travail). L'absorption des pesticides par la peau est révélée comme la voie d'exposition la plus significative en milieu agricole.

Les pesticides peuvent être présents dans tous les milieux sans que la part de chacune de ces sources de contamination soit connue, alors qu'elle varie probablement selon la substance et les circonstances d'exposition. En général, l'exposition est essentiellement cutanée, à moindre mesure aérienne et secondairement orale (repas, tabac,... sur le lieu de travail). L'absorption des pesticides par la peau est révélée comme la voie d'exposition la plus significative en milieu agricole (Jakubowski et Trzcinka-Ochocka, 2005).

Le risque d'exposition est important, chez les agriculteurs qui utilisent fréquemment des doses importantes de produits pour pulvérisation. Les effets observés sont des brûlures au niveau des yeux, des lésions cutanées, des troubles neurologiques et hépatiques, des manifestations digestives et respiratoires, des troubles cutanéomuqueux et rhino-pharyngiques (Camard et Magdelaine, 2010).

La figure ci-dessous résume les modes d'exposition de l'homme aux pesticides (Fig. 9).



**Figure 9** : Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (CPP, 2002).

### 2. Voies de pénétration des pesticides dans l'organisme

On distingue trois principales voies de pénétration des pesticides dans l'organisme humain :

#### 2.1. La voie cutanée

C'est la voie de pénétration la plus fréquente et la plus significative en milieu agricole. L'absorption cutanée se produit par contact direct de la peau avec des pesticides ou avec des vêtements et des outils contaminés par des pesticides.

La peau constitue généralement une barrière relativement imperméable aux substances chimiques. Toutefois, la majorité des pesticides peuvent être absorbés à travers toute la surface corporelle et ce, en quantité suffisante pour causer des effets systémiques tant aigus que chroniques en plus des effets dermatologiques et oculaires possibles (Ming et al., 2013).

### **2.2. La voie respiratoire**

Les expositions respiratoires se produisent généralement lors de l'application de produits (hautement volatils), en particulier pour ceux qui ne disposent pas d'équipement de protection respiratoire (par exemple, un masque avec filtre) ou dans un environnement de travail mal ventilé.

L'exposition par les voies respiratoires constitue la voie d'intoxication la plus rapide et la plus directe. Les pesticides qui sont normalement appliqués sous forme d'aérosol, de brouillard ou de gaz peuvent facilement être inhalés et pris par les branchies pendant la respiration (**Ming, 2013**).

Les gouttelettes de pesticides peuvent aussi adhérer à des particules de poussières en suspension et parfois même à la fumée de cigarette. De plus, les risques d'exposition par cette voie peuvent être plus importants lorsque les travaux sont effectués dans un espace fermé, comme une serre ou un tunnel de culture (**Samuel et Saint-Laurent, 2001**).

### **2.3. Voie digestive**

L'absorption par cette voie ne doit pas être négligée puisque l'ingestion de quantités importantes de pesticides par les applicateurs professionnels, voire par les consommateurs est très souvent fréquente.

Les intoxications les plus sévères se produisent lorsque le pesticide est accidentellement ingéré par l'intermédiaire des mains ou d'aliments contaminés, d'où l'importance de se laver soigneusement les mains après avoir manipulé des pesticides ou avoir été en contact avec une surface contaminée (**La verdiere, 2004**).

Plusieurs habitudes courantes peuvent favoriser ce type de contact avec des pesticides, même de façon accidentelle. C'est pourquoi, les manipulateurs de pesticides doivent éviter :

- de fumer, de boire ou manger lorsqu'ils manipulent ou utilisent des pesticide ;
- de conserver des pesticides dans un conteneur mal identifié ou non approprié, comme par exemple une bouteille de jus ou autre ;
- d'entreposer des pesticides dans un endroit accessible aux enfants, par exemple, l'évier de la cuisine (**TELLIER et al., 2006**).

### **3. Effets toxiques des pesticides**

#### **3.1. Toxicité des pesticides**

Certaines substances sont rapidement éliminées par différentes voies, provoquant une toxicité aiguë, et d'autres peuvent s'accumuler dans l'organisme, ce qui peut conduire à l'apparition d'effets toxiques à long terme (**Tron et al., 2001**).

Selon l'Organisation Mondiale de la santé, les facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme sont : la dose, la voie d'exposition, le degré d'absorption, les effets de la matière active ainsi que ses métabolites, l'accumulation et la persistance du produit dans les tissus de l'organisme.

La toxicité chez l'Homme se manifeste par deux modalités :

##### **3.1.1. Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë résulte d'une exposition ponctuelle d'une manière accidentelle ou volontaire à une dose importante de pesticides susceptible d'induire des effets immédiats ou peu de temps après l'exposition (**Bencheikh, 2010**). Cette toxicité est généralement évaluée par la DL50 ou la CL50 (dose ou concentration létale 50) ainsi que par des études sur les propriétés irritantes et allergisantes.

Les signes symptomatiques les plus souvent rencontrés lors d'une intoxication aiguë sont les céphalées, les nausées, les vomissements, les étourdissements, la fatigue, la perte d'appétit et les irritations cutanées ou oculaires, difficultés respiratoires, convulsions et même coma (**Samuel et Michaud, 2000**).

La sévérité de l'intoxication varie normalement en fonction de la dose absorbée. En plus de l'ingrédient actif, certaines substances inertes présentes dans les formulations commerciales peuvent contribuer à moduler le niveau de risque d'intoxication. Par ailleurs, la voie d'exposition (orale, cutanée ou respiratoire) ainsi que les susceptibilités individuelles pourront aussi jouer un rôle important sur la sévérité des symptômes observés (**Samuel et Saint-Laurent, 2001**).

##### **3.1.2. Toxicité chronique**

La toxicité chronique est le résultat d'une exposition répétée ou continue à des doses faibles de pesticides. Les signes apparaissent souvent très tardivement, et peuvent souvent être difficiles à reconnaître étant donné que le délai avant l'apparition de la maladie peut être très

long. Parfois, les signes surviennent alors que la personne n'est plus exposée aux pesticides depuis des années (Le Clech, 1998).

La majorité des intoxications causées par les pesticides peuvent à court terme avoir des symptômes qui apparaissent sous forme de : fatigue, maux de tête fréquents, manque d'appétit, perte de poids. Mais, à long terme, cette exposition chronique peut induire de nombreux effets pathologiques, tels que : des effets sur la reproduction, le développement, le système immunitaire et endocrinien mais aussi des effets cancérigènes et mutagènes (Lawan et al., 2007).

### **3.2. Indices toxicologiques**

L'utilisation des pesticides peuvent conduire à la présence de résidus dans les aliments, source de risque potentiel pour l'homme en cas d'exposition à des teneurs trop élevées. De ce fait, les pouvoirs publics fixent pour chaque substance active une dose journalière admissible. On distingue :

#### **3.2.1. La dose journalière admise (DJA)**

La DJA d'un produit chimique est une estimation de la dose de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de produit chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

#### **3.2.2. La dose sans effet**

Elle correspond dans les études à long terme, à la dose la plus élevée d'un produit dont l'absorption quotidienne ne provoque aucun effet décelable chez les animaux soumis à l'expérimentation. La dose sans effet est également exprimée en milligramme par kilogramme de poids corporel (Derache, 1986).

#### **3.2.3. La dose de référence aigue**

Elle est établie pour les molécules présentant une toxicité à court terme qu'un individu ne doit pas dépasser au cours d'un repas ou d'une journée (Cluzeau et al., 2000).

### **3.2.4. La limite maximale de résidus (LMR)**

La LMR est fixée pour chaque substance et chaque culture, et correspond aux quantités maximales attendues, lorsque le produit phytosanitaire est utilisé selon les conditions d'emploi préconisées par la réglementation et les bonnes pratiques agricoles.

C'est la concentration en résidus la plus élevée légalement acceptable pour que les denrées restent commercialisables. Elle est généralement exprimée en mg/kg et assortie d'un délai d'emploi avant récolte (Cluzeau et al., 2000).

## **4. Immunotoxicité des pesticides**

L'immunotoxicologie se définit comme l'étude des effets délétères induits par l'exposition à un xénobiotique (médicaments, pesticides, produits industriels, polluants, additifs alimentaires, cosmétiques, etc.) sur le système immunitaire. Elle s'intéresse à mettre en évidence les perturbations immunologiques chez l'animal ou l'homme, à comprendre les mécanismes en cause dans ces perturbations et à évaluer les risques pour les personnes concernées.

### **4.1. Mécanisme d'altération des cellules immunitaires**

Les altérations de la fonction du système immunitaire générées par les pesticides peuvent avoir de multiples effets immunotoxiques tels que : le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, le stress du réticulum endoplasmique, la perturbation du système ubiquitine-protéasome (UPS) et l'autophagie.

#### **4.1.1. Stress oxydatif**

De nombreuses études rapportées ont montré que les pesticides induisent un stress oxydatif comme mécanisme de leurs actions toxiques chez l'homme ou les animaux. Divers pesticides agricoles sont incriminés dans le processus du stress oxydatif, parmi lesquels on peut citer le DDT, l'hexachlorocyclohexane et les cyclodiènes (Ranjbar et al., 2002).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont souvent produites par diverses substances telles que les cytokines et les toxines et les facteurs de stress tels que la chaleur et la maladie. Celles qui sont produites par les métabolites des pesticides peuvent généralement induire des perturbations dans l'homéostasie oxydative par un état redox anormal et une déplétion en antioxydant.

En outre, les ERO peuvent altérer les protéines cellulaires et l'ADN, et conduire à la cytotoxicité des cellules via la perturbation des voies de signalisation et l'induction de la voie de l'apoptose (Abass *et al.*, 2017 ; Zhang *et al.*, 2019).

### **4.1.2. Dysfonctionnement mitochondrial**

Les mitochondries jouent un rôle vital dans les cellules par la production d'énergie. Le dysfonctionnement mitochondrial est souvent caractérisé par une perte d'efficacité de transport d'électrons dans la membrane mitochondriale et se traduit par une production d'énergie réduite. De plus, cela peut entraîner une altération des fonctions cellulaires et la mort cellulaire (Abdollahi *et al.*, 2004).

Le dysfonctionnement mitochondrial entraîne une augmentation des cascades qui provoquent une oxydation importante des macromolécules appelées motifs moléculaires associés aux dommages. L'accumulation de ces motifs moléculaires dans la matrice extracellulaire, induisent la formation d'agents déclencheurs de processus inflammatoires chroniques (Nicolson, 2014).

Par ailleurs, il a été démontré que la Pyraclostrobine, un fongicide largement utilisé, induisait un dysfonctionnement mitochondrial en réduisant le potentiel de la membrane mitochondriale et la respiration liée à l'adénosine-5'-triphosphate (ATP), entraînant ainsi une accumulation de triglycérides (Luz *et al.*, 2018).

### **4.1.3. Stress du réticulum endoplasmique**

Le réticulum endoplasmique (RE) joue un rôle vital dans les modifications des protéines post-traductionnelles à travers les processus de pliage, d'assemblage, de glycation et de formation de ponts disulfure. De plus, le RE transporte des protéines et stocke le calcium.

Le stress du RE est caractérisé par l'accumulation de protéines dépliées ou mal repliées dans la lumière du RE. Lorsque le stress de celui-ci est drastique ou prolongé, il peut déclencher l'apoptose cellulaire (Schwarz et Blower, 2016).

Il a été démontré que les pesticides, notamment le chlorpyrifos, le 2,4-dichlorophénol et la deltaméthrine, entraînent un stress du RE et une mort cellulaire apoptotique par différentes voies. Le chlorpyrifos, le 2,4-dichlorophénol et la deltaméthrine sont également capables d'induire l'apoptose, et modifier les gènes liés à l'apoptose tels que P53, caspase-12 et caspase-3. Ces résultats ont révélé que les pesticides peuvent conduire à l'apoptose via des voies d'apoptose intrinsèques et extrinsèques (Reyna *et al.*, 2017 ; Zhang *et al.*, 2016).

### **4.1.4. Perturbation de l'UPS ou de l'autophagie**

Des protéines inutiles ou endommagées peuvent être dégradées après incubation en présence d'une petite protéine appelée ubiquitine et des protéasomes qui dégradent ces protéines ubiquitinées par protéolyse. Le processus global d'ubiquitination et de dégradation du protéasome se produit via l'UPS (Système Ubiquitine-Protéasome) (Nandi et al., 2006).

L'autophagie est un autre mécanisme régulé qui désassemble les composants inutiles ou dysfonctionnels du cytoplasme (Glick et al., 2010).

Les constituants ciblés sont confinés dans une vésicule à double membrane appelée autophagosome. Après la fusion de l'autophagosome avec les lysosomes, le contenu est dégradé et recyclé. La dérégulation de l'UPS ou de l'autophagie peut contribuer à plusieurs maladies via l'agrégation de protéines mal repliées ou l'accumulation de composants cellulaires endommagés (Xie et Klionsky, 2007). Deux pesticides largement documentés dans la littérature, en l'occurrence la rotenone et le, ont été reconnus comme inducteurs puissants d'une perturbation de l'UPS et de l'autophagie (Chou et al., 2010).

### **4.2. Effet sur la réponse immunitaire non spécifique**

De nombreuses études rapportent les effets immunosuppresseurs observés après exposition à des pesticides. Ces effets immunosuppresseurs peuvent survenir à différents niveaux du système immunitaire.

#### **4.2.1. Effet sur les cellules NK**

Les cellules tueuses NK 'Natural Killer' sont le sous-ensemble prédominant de lymphocytes innés qui protègent le corps contre les tumeurs et les cellules infectées. Pour tuer les cellules cibles, les cellules NK sécrètent des cytokines, de la perforine et du granzyme, qui induisent l'apoptose ou la nécrose des cellules cibles de manière coopérative. Les activités des cellules NK sont modulées par l'interaction entre divers récepteurs exprimés à leur surface et leurs ligands (Mandal et Viswanathan, 2015).

La perforine et le granzyme des cellules NK forment des perforations au niveau de la membrane cellulaire des cellules cibles, tandis que le granzyme, appelée également protéase, pénètre dans le cytoplasme des cellules cibles à travers les pores formés par la perforine. En faisant cela, ces protéines induisent l'apoptose ou la lyse osmotique des cellules cibles (Iannello et al., 2008).

De nombreuses études *in vitro* ont été menées ayant pour objectif l'évaluation et la caractérisation des effets immunotoxiques sur des cellules NK humaines, en utilisant plusieurs pesticides dont le Zirame, le Pentachlorophénol, l'Atrazine, le Carbamate et le Tributylétain. Lorsque les cellules NK humaines ont été traitées avec ces pesticides, le niveau d'ATP et la capacité de liaison ont diminué, tout comme la libération de granzyme A et B, de perforine et de granulysine. Ainsi, les effets nocifs des pesticides ont réduit la capacité des cellules NK à tuer les cellules tumorales et infectées (**Kopcow et al., 2005**).

Des cellules NK traitées avec 0 à 30  $\mu\text{M}$  d'atrazine, a diminué considérablement la libération de granules lytiques sans pour autant affecter la conjugaison des cellules cibles avec les cellules NK. Cet effet inhibiteur du pesticide empêchant la libération des granules sécrétoires des cellules NK, aura comme conséquence une diminution accrue de la lyse des cellules cibles (**Rowe et al., 2007**).

Lorsque des cellules NK humaines ont été incubées en présence du zirame à des concentrations comprises entre 0,2 et 0,5 M, pendant 1, 24, 48 h ou 6 jours, la lyse des cellules tumorales diminuait et la capacité des cellules NK à se lier aux cellules cibles était perdue en raison de la diminution des niveaux d'ATP nécessaires à la fonction lytique des cellules NK (**Taylor et Whalen, 2009**).

D'autres études plus récentes ont démontré que les pesticides à base de carbamate tels que le thirame, le maneb et le carbaryl, lorsqu'ils sont appliqués *in vitro* sur des cellules NK, à des concentrations de 0,5 à 4 M pendant 4 à 24 heures, réduisaient de manière dose-dépendante la perforine intracellulaire, les granzymes A, B et 3/k dans les cellules NK jusqu'à des taux allant de 10 à 60% en fonction de la dose et le temps de l'incubation. Par conséquent, ces pesticides de type carbamate ont révélé une immunotoxicité sévère, associée à l'induction de l'apoptose et à une diminution de l'expression des enzymes lytiques (perforine et granzyme) dans les cellules NK (**Li et al., 2014; Li et al., 2015**).

### **4.2.2. Effet sur les macrophages**

Les macrophages sont des cellules phagocytaires qui jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire innée et régule l'inflammation, la pro-inflammation et l'anti-inflammation. Ces cellules possèdent des récepteurs de reconnaissance d'agents pathogènes qui induisent la phagocytose et la production de diverses cytokines. De plus, les macrophages aident à initier des réponses immunitaires adaptatives via la présentation d'antigènes aux lymphocytes T.

Au cours d'une expérience réalisée *in vitro* sur des cellules Raw qui sont des macrophages murins, que l'on a exposé à l'effet de la bifenthrine, un pesticide puissant constituée de pyréthroïdes, à des concentrations comprises entre 0,5 et 20 g/ml, on a observé qu'il y a eu diminution de la viabilité cellulaire et l'induction de l'apoptose en régulant positivement les facteurs apoptiques p53 et la caspase 3 (Yu et Zhang, 2005).

Au cours d'une autre étude similaire, il a été constaté que la bifenthrine inhibe l'induction de l'ARNm et de l'IFN- $\beta$  dont l'expression apparaît lors de l'infection par le virus Sendai des cellules Raw, entraînant une perte d'activité antivirale. En plus, la bifenthrine inhibe les niveaux de transcription de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ . Ces résultats se sont avérés être liés au stress oxydatif déclenché par ce pesticide dans les macrophages murins (Wang *et al.*, 2017a).

La Cyperméthrine, un autre pesticide pyréthroïde semblable à la Bifenthrine, est aussi capable d'induire le processus d'apoptose en augmentant les dommages aux ROS et à l'ADN (Nasuti *et al.*, 2007). L'utilisation de la Cyperméthrine aux concentrations de 10 à 200  $\mu$ M a provoqué la mort des macrophages via un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose modulée par la voie MAPK médiée par ROS et un dysfonctionnement des mitochondries avec un faible potentiel de membrane mitochondrial, un niveau d'ATP et un nombre de copies d'ADN mitochondrial réduit (He *et al.*, 2019, Huang *et al.*, 2016). De plus, les métabolites de la Cyperméthrine tels que l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) se sont révélés comme de puissants inhibiteurs de l'activité phagocytaire des macrophages RAW lorsqu'ils étaient traités avec des doses de ces pesticides de l'ordre de 25, 50 ou 100  $\mu$ M (Wang *et al.*, 2017b).

### **4.3. Effets sur la réponse immunitaire spécifique**

#### **4.3.1. Effet sur les cellules T**

Les cellules T sont des lymphocytes qui jouent des rôles cruciaux à la fois dans l'adaptation et l'immunité innée. Ces cellules sont principalement liées à l'activation d'autres cellules immunitaires et tuent directement les cellules anormales et cancéreuses. Les cellules T peuvent être classées en divers sous-groupes, notamment les cellules T auxiliaires, effectrices, cytotoxiques, à mémoire et régulatrices, qui sont impliquées dans diverses réponses immunitaires.

A l'issue de nombre d'études précédentes, il a été démontré que les pesticides ont des effets néfastes sur la viabilité et la fonction des cellules T en induisant l'apoptose cellulaire de différentes manières.

En effet, dans une expérience *in vitro* utilisant des cellules T CD4<sup>+</sup> primaires de souris traitées avec 3, 15 ou 30  $\mu$ M d'Atrazine (ATR) (un herbicide à base de chlorotriazine), les résultats obtenus ont montré des effets nocifs sur la viabilité et la fonction des cellules T; L'ATR a inhibé la prolifération et l'activation des cellules T CD4<sup>+</sup> en augmentant les cellules T régulatrices CD25<sup>+</sup> et CD69<sup>+</sup>, et a modifié la production des cytokines effectrices, y compris la cytokine effectrice des lymphocytes T l'IFN- $\gamma$  (Thueson *et al.*, 2015).

Dans des expériences effectuées *in vivo* sur des souris exposées à l'ATR pendant 4 semaines (Lee *et al.*, 2016), le nombre de cellules T CD3<sup>+</sup> dans les splénocytes de rates isolées de souris a diminué significativement, mais les cellules B ont pas été affectées. Deplus, l'exposition des grenouilles à des solutions d'ATR à 1, 10, 100 et 1000 g/L pendant 14 jours a diminué la viabilité cellulaire et généré l'apoptose des lymphocytes de grenouille via l'induction de dommages à l'ADN et l'augmentation de l'expression de Fas/FasL, de la caspase 8 et de la caspase 3. Ces résultats indiquent qu'une exposition aiguë à l'ATR peut endommager les lymphocytes des grenouilles par une voie apoptotique extrinsèque et provoquer une immunotoxicité.

### **4.3.2. Effet sur les lymphocytes T cytotoxique**

Le diméthyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) est un pesticide organophosphoré connu pour affecter l'activité des lymphocytes T cytotoxiques (LTc) qui sont réputées être des grands destructeurs des cellules tumorales ou infectées par des virus, via deux mécanismes, la voie perforine/granzyme et la voie Fas/FasL (Okada *et al.*, 2003).

Lorsque les splénocytes de souris ont été traités avec 0,1 à 0,5 mM de DDVP, il s'est produit une inhibition rapide au niveau de l'activité des LTc, en raison de l'arrêt de l'activité des granzymes ou parce que la DDVP inhibe l'activité des LTc en influençant la voie Fas/FasL chez les souris perforin-knockout (PKO (Li *et al.*, 2004).

### **4.3.3. Effet sur Lcks**

Selon des études antérieures, il s'est avéré que le carbamate (insecticide agissant par une inhibition rapide des cholinestérases des insectes ou nématodes cibles) affecte les kinases spécifiques des lymphocytes (Lcks), qui sont des tyrosines kinases cytoplasmiques exprimées

dans les cellules T et les cellules NK. La signalisation des Lcks et des récepteurs des cellules T (TCR) joue un rôle important dans la régulation des gènes des cellules T, la libération de cytokines et la prolifération cellulaire (**Palacios et Weiss, 2004**).

Le carbamate agit dans les cellules T humaines, en réduisant la prolifération cellulaire et en régulant négativement IL-2, qui est exprimée par la signalisation Lcks et TCR. En outre, la production d'IL-2 chez la souris traitée par des doses croissantes de carbamate a été diminuée fortement. Ces résultats indiquent que le carbamate joue un rôle d'inhibiteur des Lcks pour finalement inhiber la prolifération des cellules T et la production d'IL-2 (**Martin et al., 2006**).

Au cours, d'une autre étude précédente, il a également été démontré que le carbamate induisait l'apoptose dans les cellules T Jurkat humaines (une lignée cellulaire immortalisée de lymphocytes T) traitées à des doses allant de 1 à 4 M, alors qu'à des concentrations de 0,0625, 0,125, 0,25, 0,5 ou 1 M de carbamate, on a observé une augmentation dans la libération de caspase 3 et de cytochrome C par les mitochondries, ce qui est lié à la voie apoptotique intrinsèque (**Goldstein et al., 2000**).

#### **4.3.4. Effet sur les cellules B**

Les cellules B sont des globules blancs particuliers faisant partie des lymphocytes. Ce sont des cellules synthétisées dans la moelle osseuse, et qui circulent dans le sang et la lymphe pour participer aux défenses naturelles, humorales de l'organisme. Lorsque le corps est exposé à des antigènes, les cellules B sont activées en plasmocytes qui peuvent produire des anticorps via une voie dépendante ou indépendante des cellules T. Les cellules B mémoire sont un autre type de cellules B activées à partir de cellules B parentales qui peuvent initier une réponse anticorps plus forte et plus rapide.

Le tributylétain (TBT) est utilisé comme biocide industriel, et est connu comme étant un produit immunotoxique neurotoxique. Chez la souris, le TBT aux concentrations de 1 à 10  $\mu\text{M}$  a induit l'apoptose primaire des cellules B en augmentant l'activité de la caspase 3 et la libération de cytochrome C et de calcium cytoplasmique, qui entraînent l'apoptose et la nécrose (**Bissonnette et al., 2010**).

De plus, le TBT affecte les cellules souches de la moelle osseuse en phase de lymphopoïèse, ce qui entrave le développement des cellules B. Ces résultats impliquent que l'exposition au TBT pourrait causer potentiellement des dommages doubles aux cellules B en

inhibant sa génération à partir de cellules souches de la moelle osseuse et en favorisant l'apoptose des cellules B primaires (**Baker et al., 2017**).

### **4.3.5. Effet sur les anticorps**

L'Atrazine (ATR) qui a des effets cytotoxiques sur les cellules T, est avéré aussi être capable affecter la viabilité et la fonction cellulaires. Dans une expérience in vitro utilisant des cellules B de souris traitées avec 0,001, 0,01, 0,1, 1, 10 et 100 M d'ATR, on a remarqué une inhibition significative de la prolifération des cellules B stimulée par le LPS (lipopolysaccharide) (**Bocher et al., 1993**).

De plus, selon une étude similaire, l'ATR a réduit le nombre de B-blastes en développement chez des souris traitées avec les mêmes doses précédemment citées. Les blastes B fusionnent avec les cellules myélomateuses pour former des hybridomes, qui produisent des anticorps monoclonaux spécifiques. Il en résulte que l'ATR affecte aussi bien la prolifération des cellules B que la production d'anticorps (**Prakash, 2007**).

## **5. Autres effets pathologiques des pesticides**

Des études épidémiologiques réalisées au sein de plusieurs communautés de familles d'agriculteurs ou celles résidant à proximité des cultures traitées, ont pu établir le lien entre l'exposition aux pesticides et l'élévation constante de l'incidence de certaines pathologies :

### **5.1. Effets neurologiques**

Les propriétés physico-chimiques des pesticides leur permettent de franchir la barrière hémato-encéphalique et de s'accumuler au niveau du tissu cérébral. De plus, l'existence d'un système de métabolisation des xénobiotiques au niveau de cette barrière permet la fonctionnalisation de ces molécules, ce qui facilite potentiellement leur transfert dans le compartiment cérébral, où elles peuvent alors perturber le fonctionnement du cerveau (**Lauder et Schambra, 1999**).

De nombreuses études donnent un aperçu sur les effets des pesticides sur le système nerveux comme c'est le cas notamment des organophosphorés dont le principe réside sur l'inhibition de l'acétylcholine estérase, enzyme jouant un rôle essentiel dans la transmission de l'influx nerveux vers les muscles. Les organophosphorés agissent comme des inhibiteurs irréversibles en formant une liaison covalente avec le site actif de l'acétylcholine estérase, provoquant ainsi une paralysie des nerfs, une faiblesse musculaire proximale et respiratoire,

mais aussi des troubles neurocomportementaux neuro-dégénératifs (maladie de parkinson, Alzheimer) (**Cuppen et al., 2000**).

Un exemple de pesticide organophosphoré, le chlorpyrifos qui est l'un des pesticides les plus étudié non seulement pour les perturbations qu'il provoque sur le système cholinergique (inhibition d'acétylcholine estérase), mais aussi pour son impact à des stades embryonnaires où l'acétylcholine estérase n'est pas encore exprimée. Le chlorpyrifos agit sur le système sérotoninergique engendrant ainsi le développement des troubles d'appétit ou de l'humeur à l'adolescence ou à l'âge adulte après une exposition pendant la vie fœtale (**Baldi et al., 2013**).

Certains pesticides peuvent affecter le système nerveux (central et périphérique) provoquant une hyperexcitabilité, épilepsie, convulsions, ataxie. Ces effets ont été constatés chez les gens qui ont eu un contact direct avec les pesticides (les agriculteurs, les ouvriers dans les entreprises de production de pesticides). D'autre part, dans les pays industrialisés, plusieurs études sur l'effet neurologique des pesticides concluent à une association positive entre maladie de Parkinson, habitat en milieu rural et exposition aux pesticides (**Liliana, 2007**).

### **5.2. Effets cancérigènes**

Le cancer constitue le risque sanitaire associé à l'emploi des pesticides le plus emblématique et médiatisé. En effet, les métabolites réactifs de certains pesticides peuvent former des adduits à l'ADN engendrant ainsi des erreurs lors de la réplication de l'ADN, altérer la méthylation des promoteurs et/ou leur liaison au brin d'ADN, causant ainsi, des mutations ou une modification de l'expression des gènes (**Hurley, 1998**).

Dans plusieurs études épidémiologiques une association significative avec l'utilisation des pesticides a été reportée pour certaines localisations tumorales telles que les cancers des lèvres, de la prostate, de l'estomac, des reins, du cerveau, mais également la plupart des cancers du système hématopoïétique (leucémies, myélomes multiples et surtout les lymphomes non hodgkiniens), le mélanome cutané et les sarcomes des tissus mous (**Batsch, 2011**).

Les effets cancérigènes ont été généralement prouvés par des études épidémiologiques dans une cohorte d'agriculteurs. Cela a permis au centre international de recherche sur le cancer (CIRC) d'évaluer et classer une soixantaine de pesticides selon leur cancérogénicité, à titre d'exemple le lindane et 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophényle) éthane (DDT), et de l'herbicide acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) ont été classés cancérigènes possibles pour l'homme. L'effet cancérigène de ces produits chimiques est dû à plusieurs mécanismes

tels que leur action sur les hormones, pour certains, qui sont à l'origine de l'apparition de cancers hormonodépendants (**Baldi et al., 2013**).

De nombreuses études réalisées sur des souris, ont montré des indications suffisantes de cancérogénicité du DDT et de ses métabolites : 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophényl) éthylène (DDE) et 1-chloro-4-[2,2-dichloro-1-(4chlorophényl) éthyl] benzène (DDD). Par ailleurs, d'autres études similaires ont montré de façon concordante des résultats positifs concernant l'augmentation de l'incidence des lymphomes et de tumeurs bénignes et malignes du foie associée au DDT chez des souris traités, tandis que chez des hamsters, le DDT a augmenté significativement l'incidence des adénomes du cortex surrénal (**Loomis et al., 2015**).

Certaines études récentes indiquent que le DDT affecte plusieurs mécanismes opérant chez l'homme. Par exemple, l'immunosuppression a été observée de façon concordante dans de nombreux systèmes expérimentaux, parmi lesquels les cultures in vitro de cellules humaines. Le DDT, le DDD et le DDE augmentent le stress oxydatif des cellules mononucléaires du sang périphérique chez l'homme et stimulent la prolifération des cellules cancéreuses humaines du côlon et du foie, in vitro et chez les souris xénotransplantées (**Persson et al., 2012**).

### **5.3. Effets sur la fertilité et la reproduction**

Bien qu'une telle démonstration ne puisse être facilement faite chez l'humain, plusieurs études réalisées sur des animaux de laboratoire indiquent que certains pesticides pourraient produire des effets sur la reproduction et/ou sur le développement. Chez des familles d'agriculteurs, plusieurs études ont rapporté des cas de retards de fécondité, avortements spontanés, morts fœtales, accouchements prématurés, tératogénèse, mais aussi des anomalies de l'appareil sexuel et du développement embryonnaire (malformations, retard de croissance et de développement) (**Narbonne, 2008**).

La dangerosité de certains pesticides sur la fonction de reproduction a été prise sérieusement en considération à la suite des conséquences dramatiques liées à l'emploi du dibromochloropropane (DBCP) comme nématocide dans les cultures bananières d'Amérique centrale. En dépit des données toxicologiques montrant que le DBCP réduisait la production de spermatozoïdes, ce produit a reçu l'autorisation de commercialisation et d'utilisation jusqu'à l'année 1977 où on a signalé parmi les ouvriers travaillant dans les usines de production du DBCP aux États-Unis plusieurs cas d'infertilité, auxquels s'ajoutent dans les pays producteurs de banane, plusieurs dizaines de milliers d'ouvriers agricoles de sexe masculin dont l'infertilité a été imputée (**Whorton et al., 1979**).

Plusieurs pesticides, parmi lesquels des insecticides (DDT, Endosulfan, Dieldrine, Methoxychlore, Dicofol, Toxaphène) des nématocides (Aldicarbe) des herbicides (Alachlore, Atrazine, Nitrofène, 2,4D) des fongicides (Mancozèbe, Vinchlozoline) pourrait être à l'origine d'une grande variété d'effets délétères de la fonction reproductrice (problèmes de fertilité masculine, malformations de l'appareil génital masculin). Certains de ces pesticides peuvent agir au niveau de la spermatogénèse via des altérations des hormones ou des effets génotoxiques (**Toppari et al., 1996**).

Par ailleurs, une étude réalisée auprès d'agriculteurs travaillant en serre, a montré une relation inverse entre la concentration de spermatozoïdes et l'intensité de l'exposition ou le nombre d'années d'activité en serre. De plus, des études de type cas-témoins chez des hommes consultant pour infécondité du couple montrent que l'exposition aux pesticides constitue un facteur de risque significatif pour la qualité du sperme (**Oliva et al., 2001**).

Chez les enfants, la littérature disponible parle d'une puberté précoce associée à l'exposition aux organochlorés, d'une perturbation des hormones thyroïdiennes et sexuelles associée aux organophosphorés, pyréthriinoïdes ou éthylène-bis-dithiocarbamates (EBDCs) (**Colborn et al., 1993**). Une récente étude souligne l'importance de l'exposition paternelle dans la transmission des altérations des cellules germinales à l'enfant. Cette étude indique que des modifications géniques et épigénétiques, telles que des mutations entraînant une instabilité génétique ou une suppression de l'apoptose des cellules germinales, peuvent être transmises à partir du père dans le fluide séminal (**Cordier, 2008**).

### Conclusion

Le système de défense immunitaire qui s'est développé au cours de l'évolution des espèces, doit contribuer au maintien de l'intégrité de l'organisme en éliminant les constituants étrangers (bactéries, virus, parasites, allergènes) ainsi que les constituants du "soi" modifiés ou altérés. Néanmoins, ce système peut être exposé de manière non-intentionnelle à une multitude de substances de l'environnement, désignées sous le terme générique de xénobiotiques, en particulier les polluants organiques persistants incluant hydrocarbures, dioxides, pesticides et perturbateurs endocriniens.

Les intoxications causées par les pesticides, notamment les organophosphorés (OP) sont actuellement responsables d'une lourde mortalité mondiale, en particulier dans les pays en voie de développement à fort potentiel agricole. Toutefois, l'augmentation de l'incidence des maladies métaboliques n'est pas liée uniquement à une modification de nos pratiques alimentaires ou à la sédentarité. L'environnement est désormais considéré comme un facteur participant à leur survenue tant du point de vue comportemental (manque de sommeil, stress chroniques,...) que chimique avec l'exposition aux polluants environnementaux.

De nombreux effets immunotoxiques dus aux produits phytosanitaires ont été décrits dans des modèles animaux, rapportant des altérations de l'immunité innée, mais aussi de l'immunité adaptative. Les lymphocytes, cellules clés dans les mécanismes de défense immunitaire spécifique, ont été identifiés comme des cellules cibles, les plus sensibles aux effets toxiques et immunosuppresseurs des pesticides via leur action génotoxique sur les cellules immunitaires des rongeurs. Si ces modèles d'animaux se sont révélés pertinents pour l'étude de l'effet immunotoxicologiques des pesticides, il est à l'heure actuelle clairement établi que la transposition à l'homme de ces données expérimentales, est bien certaine.

Les études épidémiologiques réalisées à ce jour concernent principalement les populations professionnelles exposées, en particulier les agriculteurs. Dans les années à venir les études devront s'intéresser aussi à la population générale par rapport aux expositions domestiques ou environnementales. Les groupes les plus vulnérables, en particulier les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants devront faire l'objet d'une attention particulière. La recherche des effets retardés des pesticides sur la santé doit s'intensifier, aussi bien sur le plan épidémiologique que toxicologique. En plus, ces études doivent prendre en considération non seulement le produit absorbé, mais également les métabolites potentiellement toxiques qui en découlent.

## Liste des références

**Abass, A.O., Kamel, N.N., Khalifa, W.H., Gouda, G.F., El-Manylawi, M.A.F., Mehaisen, G.M.K., Mashaly, M.M.,** (2017). Propolis supplementation attenuates the negative effects of oxidative stress induced by paraquat injection on productive performance and immune function in turkey poults. *Sci.* 96, 4419\_4429.

**Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., Rezaie, A.,** (2004). Pesticides and oxidative stress : a review. *Med. Sci. Monit.* 10, RA141-147.

**Ahlborg U.** (1991). L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique. Genève : Organisation mondiale de la santé 11.

**Aissaoui A.** (2012). Evaluation du niveau de contamination des eaux de barrage hammam Grouz de la région de Oued Athmania (willaya de Mila) par les activités agricoles. Mémoire de Magister.p75.

**Anes.** (2010), Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France.

**Arvalis.** (2012). 54 solutions concrètes pour réduire l'impact des produits phytosanitaires. Guide pratique, édition Est, Paris, 96 p.

**Atmo P.C.** (2008). Observatoire régionale de l'environnement Poitou Charente. Les Pesticides quelques repères.

**Ayad Mokhtari, N.** (2012). Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister, option chimie organique, Université d'Oran.

**Azzouz Z.** (2012). Etude des Effets Toxiques d'un Fongicide (Amistar Xtra) et d'un Herbicide (Glyphosate) sur la Biologie et le Comportement de Paramecium tetraurelia. Thèse de Doctorat en Biologie Animale, Spécialité : Toxicologie Cellulaire, Université Badji Mokhtar, Annaba, p. 14, 15.

**Baker, A.H., Wu, T.H., Bolt, A.M., Gerstenfeld, L.C., Mann, k.k., Schlezinger, J.J.,** (2017). From the cover : tributyltin alters the bone marrow microenvironment and supresses B cell development. *Toxicol. Sci.* 158, 63-75.

**Baldi, I., Cordier, S., Coumoul, X., Elbaz, A., Gamet-Payrastre, L., Lebailly, P., Multigner, L., Rahmani, R., Spinosi, J. and Maele-Fabry, G.V.** (2013). Pesticides -Effets sur la santé. Paris : Institut national de la santé et de la recherche médical (Inserm). 1-146.

**Batsch D.** (2011). L'impact des Pesticides sur la Santé Humaine, Thèse de Doctorat, Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy 1, Faculté de Pharmacie, 165p.

**Barret E.** (2006). Pesticides et eau souterraine : prévenir la contamination en milieu agricole. Direction des politiques en milieu terrestre, ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs, Québec. p15. ISBN : 2-550-46789.

**Batchd D.** (2011). L'impact des pesticides sur la santé humaine. Thèse de Doctorat. Université Henri Poincaré-Nancyl, France, 165 pages.

- Belmehel N.** (2019). Effets des traitements pesticides sur les composés phénoliques de la pomme de terre cultivée (*Solanum tuberosum* Var *Sylvana*), Mémoire de master biologie, spécialité : Biochimie Appliquée, Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem, 37 page.
- Bencheikh S.** (2010). Les pesticides : définition, classification et données de toxicovigilance. Société Empreintes Edition.
- Bissonnette, S.L., Haas, A., Mann, k.k., Schlezinger, J.J.,** (2010). The role of CaMKII in calcium-activated death pathways in bone marrow B cells. *Toxicol. Sci.* 118, 108-118.
- Bocher, M., Boldicke, T., Sasse, F.,** (1993). Cytotoxic effect of atrazine on murine B-lymphocytes in vitro. *Sci. Totam Environ.* 132, 429-433.
- Bonnefoy, Nicole.** (2013). Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement (1).
- Boland, J., Koomen, I., Lidth de Jeude, J.V., Geude, D.E. and Oudegans, J.** (2004). Les pesticides compositions, utilisation et risques. 1<sup>ère</sup> édition. Wageningen : Fondation Agromisa. 1-124.
- Boukrou L, Chaboub T.** (2018). Etude préliminaire portant sur l'adsorption de deux pesticides (abamectine et deltaméthrine) sur quelques biomasses bactériennes sèches. *Biotechnologie microbienne*. Tizzi ousou : Université Mouloud Mammeri, 48 p.
- Bouziane M.** (2007). L'usage immodéré de pesticides : de graves conséquences sanitaires. Le guide de la médecine et la santé en Algérie. Santé magrebe.com
- Bro-Rasmussen F.** (1997). Contamination by persistent chemicals in foodchain and humanhealth. US National Library of Medicine National Institutes of Health.
- Calvet R., Barriuso E., Bedos S., Benoit P., Charney M.P., Coquet.Y.** (2005). Les pesticides dans le sol : conséquences agronomiques et environnementales. France Agricole, Paris, 637 p.
- Camard JP, Magdelaine C.** (2010). Produits phytosanitaires risques pour l'environnement et la santé : connaissances des usages en zone non agricole. Institut d'aménagement et d'urbanisme, Observatoire régional de santé d'île-de-France (IAU / ORS). 58p.
- Casas E, Bonilla E, Ducolomb Y, Betancourt M.** (2010). Differential effects of herbicides atrazine and fenoxaprop-ethyl, and insecticides diazinon and malathion, on viability and maturation of porcine oocytes in vitro. *Toxicol in Vitro.* 24: 224-30.
- CCPA .Conseil Canadien de protection des animaux.** (1993). Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation. 1 : 232.
- Chou, A.P., Li, S., Fitzmauroce, A.G., Bronstein, J.M.,** (2010). Mechanisms of rotenone-induced proteasome inhibition. *Neurotoxicology* 31, 367-372.
- Cluzeau S, Patunelle MC, Lhoutellier C.** (2000). Index phytosanitaire. Association de coordination technique agricole, ACTA, Paris. 644 p
- Cooper J, Dobson H** (2007). The Benefits of Pesticides to Mankind and the Environment. Crop Protection.

**Conso F., Cormis L., Cugier J.P., Bouneb F., Delemotte B., Gingomard M. A., Grillet J. P. et Paireon J. C., (2002).** Toxicologie : impact des produits phytosanitaires sur la santé humaine. In Pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement. Edition ACTA, Paris.

**Colloque international FAO/AIEA (1982).** Comptes rendus de conférence : Avantages et coûts de l'emploi des pesticides. AIEA BULLETIN, 24 (3): 39-41.

**Colborn, T., vom Saal, F. S., and Soto, A. M., (1993).** Developmental effects of endocrinedisrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect. 101(5) ; 378-384.

**Cordier S. (2008).** Evidence for a role of paternal exposures in developmental toxicity. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 102(2); 176-181.

**Craven C., Hoy S. (2005).** Pesticides persistence and bound residues in soil –regulatory significance. Environmental Pollution.

**Cuppen, J.G.M., Van den Brink, P.J., Camps, E., Uil, K.F., Brock, T.C.M. (2000).** Impact of the fungicide carbendazim in fresh water microsoms. Water quality breakdown of particulate organic matter and responses of macro invertebrates. Aquat Toxicol. Vol 48.

**Damalas C A. (2009).** Understanding benefits and risks of pesticide use. Scientific Research and Essays.

**Debost-Legrand, A., Warembourg, C., Massart, C., Chevrier, C., Bonvallot, N., Monfort, C., Rouget, F., Bonnet, F., Cordie, r.S, 2016.** Prenatal exposure to persistent organic pollutants and organophosphate pesticides, and markers of glucose métabolisme atbirth. Environ. Res. 146, 207–217.

**Derache R. (1986).** Toxicologie et sécurité des aliments. Technique et documentation–Lavoisier : Paris. 299-321p

**Duval M. (2009).** L’histoire des phytosanitaires de l’origine à 2030. Santé sécurité au travail. P64.

**EL Bakouri H (2006).** Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des substances organiques naturelles. Thèse de doctorat. Université Abdelmalel Essaadi, faculté des sciences et techniques. Tanger. 203 p.

**Fenske R.A, Kedan G, Lu C, Fisker-Andersen J.A, Curl C. (2002).** Assessment of organophosphorus pesticide exposures in the diets of preschool children in washington state .J.Exposure Anlysis Environ. Epidemiol ,12(2002)21-28.

**Fillatre Y. (2011).** Produits phytosanitaires : Développement d’une méthode d’analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique. Université ANGERS, p267.

**Fournier J., Vedove A.D. et Morin C. (2002).** Formulation des produits phytosanitaires. In Pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement. Edition ACTA, Paris.

- Foubert A.** (2012) : Biodiversité : Victimes silencieuses des pesticides, Section française de l'organisation mondiale de protection de la nature WWF, 80 P.
- Garcia, F.P., Ascencio, S.Y.C., Oyarzun, J.C.G., Hernandez, A.C., Patricia Vazquez Alavarado, P.V.,** (2012). Pesticides : classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks. *J. Res. Environ. Sci. Toxicol.* 1 (11), 279–293.
- Gatignol MC, Étienne M JC.** (2010). Pesticides et santé. Assemblée nationale sénat, constitution du 4 octobre 1958. N° 2463.P 819-833.
- Gagné C.** (2003). L'utilisation des pesticides en milieu agricole. Mémoire présenté à la commission sur l'avenir de l'agriculture et l'agroalimentaire Québécois, 16p.
- Goldstein, J.C., Waterhouse, N.J., Juin, P., Evan, G.I., Green, D.R.,** (2000). The coordinate release of cytochrome c during apoptosis is rapide, complete and kinetically inariant. *Nat. Cell Biol.* 2, 156-162.
- Grébil G., Novak S., Périn-Ganier C., Schiavon M.** (2001). La dissipation des Phytosanitaires appliqués au sol. P31-44.
- Gunnell, D., Eddleston, M., Phillips, M.R., Konradsen, F.,** (2007). The global distribution of fatal pesticide self-poisoning : systematic review. *BMC Public Health* 7, 357–371.
- Glick, D., Barth, S., Macleod, K.F.,** (2010). Autophagy : cellular and molecular mechanisme. *J. Pathol.* 221, 3-12.
- Hayo M.G.Van Der Werf.** (1997). Evaluer l'impact des pesticides sur l'environnement. *Courrier de l'environnement.* INRA, station d'agronomie, Colmar.22p.
- He, B., Wang, X., Zhu, Kong, B., Wei, L., Jin, Y., Fu, Z.,** (2019). Autophagy protects murine macrophages from beta-cypermethrin-induced mitochondrial dysfunction and cytotoxicity via the reduction of oxidation stress. *Environ. Pollut.* 250, 416-425.
- Hurley P. M.** (1998). Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ Health Perspect.*, 106(8) : 437-445.
- Inserm** (2013). (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) Expertise collective. Pesticides, effets sur la santé, 2013. Disponible sur <http://editions.inserm.fr/zh5/109743>.
- INRA,** (2011). Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Dossier médico-technique .P 16 .INRS, PARIS.
- Innello, A., Debbeche, O., Samarani, S., Ahmad, A.,** (2008). Antiviral NK cell responses in HIV infection : I. NK cell receptor genes as determinants of HIV resistance and progression to AIDS. *J. Leukoc. Biol.* 1-26.
- Isabelle Baldi, Sylvaine Cordier, Xavier Coumoul, Alexis Elbaz, Laurence Gamet-Payraastre, et al..** (2013). Pesticides : Effets sur la santé. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Paris : Inserm : Editions EDP Sciences (ISSN : 1264-1782) / 1014 p. [ffinserm-02102981f](http://ffinserm-02102981f).

- Ismene J.M., Abou T., Gaby S., Regina G., Sonja P.S.** (1993). Pesticides et agriculture tropicale, dangers et alternative. CTA, Centre Technique de Coopération Agricole et Rurale .281 p.
- Jakubowski, M., and Trzcinka-Ochocka, M.**, (2005). Biological monitoring of exposure : trends and key developments. *J Occup health.*47(1) ; 22-48.
- Kopcow, H.D., Allan, D.S., Chen, X., Rybalov, B., Andzelm, M.M., Ge, B., Strominger, J.L.**, (2005). Human decidual NK cells from immature activating synapses and are not cytotoxic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 15563-15568.
- La verdiere C., Gauthier F., Gingras B.** (2004) : Pesticides et entretien des espaces vert. Bon sens, bonnes pratiques. Edition 2004, Québec, Ministère de l'environnement, Envirodoq, 100 p.
- Lawan SM., Guangue K., Thiam DA., Thiam M.** (2007). Guide pour la communauté pour la protection de la santé et de l'environnement. Pesticide Action Network (PAN) Africa.
- Lauder JM., Schambra UB.** (1999). Morphogenetic roles of acetylcholine. *Environ Health Perspect* .107(Suppl. 1): 65-9.
- Le Clech,** (1998). Environnement et agriculture, Ed. Synthèse Agricole, France, 2ème édition, 334 pages.
- Li, Q., Kobayashi, M., M., Kawada, T.**, (2014). Carbamate pesticide-induced apoptosis and necrosis in human natural killer cells. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 28, 23-32.
- Li, Q., Kobayashi, M. ;, Kawada, T.**, (2015). Effect of carbamate pesticides on perforin, granzymes A-B-3 /K, and granulysin in human natural killer cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 28, 403-410.
- Louchahi, Mohamed Rabie.** (2015). Enquête sur les conditions d'utilisation des pesticides en agriculture dans la région centre de l'algérois et la perception des agriculteurs des risques associés à leur utilisation. *Agronomie : école nationale supérieure d'agronomie.*
- Loomis D, Guyton K, Grosse Y, El Ghissasi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L.** (2015). Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *The Lancet Oncology.* 16 (8) : 891-892.
- Luz, A.L., Kassotis, C.D., Stapleton, H.M., Meyer, J.N.**, (2018). The high-production volume fungicide pyraclostobin induces triglyceride accumulation associated with mitochondrial dysfunction, and promotes adipocyte differentiation independent of PPARgamma activation, in 3T3-L1 cells. *Toxicology* 393, 150-159.
- Mandal, A., Viswanathan, C.**, (2015). Natural Killer cells : in health and disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 8, 47-55.
- Mamy L. Barriuso E. Gabrielle B.**, (2008). Evaluer les Risques Environnementaux des Pesticides, Exemple du désherbage des cultures résistantes ou non au glyphosate, *Innovations Agronomiques*, Livre, p. 3, 121-143.
- Marinovich M., Ghilardi F., Galli C.L.** (1996). Effect of pesticide mixtures on nervous cells : comparison with single pesticides. *Toxicology.* vol108 : 201-206.

**Martin, M.W., Newcomb, J., Nunes, J.J., McGowan, D.C., Armistead, D.M., Boucher, C., Buchanan, J.L., Buckner, W., Chai, L., Elbaum, D., Epstein, L.F., Faust, T., Flynn, S., Gallant, D., Morgenstern, K., Morrison, M.J., Novak, P.M., Oliveira-dos-santos, A., Powers, D., Rose, P., Schneider, S., Sell, S., Tudor, Y, S.M., Welcher, A.A., White, R.D., Zack, D., Zhao, H., Zhu, L., Zhu, X., Ghiron, C., Amouzegh, P., Ermann, M., Jenkins, J., Johnston, D., Napier, S., Power, E.,** (2006). Novel 2-aminopyrimidine carbamates as potent and orally active inhibitors of Lck : synthesis, SAR, and in vivo antiinflammatory activity. *J. Med. Chem.* 49, 4981-4991.

**Mamadou A., Mazih A.** (2015). Évaluation des effets des pesticides utilisés en lutte chimique contre le Criquet pèlerin sur les fourmis au Niger. *Journal of Applied Biosciences* 88 :8144–8153.

**Merhi M.** (2008). Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Thèse de Doctorat. Université de Toulouse. 140 P.

**Ming Y., Beach J., Jonathan W.M., Ambikaipakan S.** (2013). Occupational pesticide exposure and respiratory health .*International journal of environmental reasarch and public health*, 43p.

**Mokhtari, M. and Mouhouche, F.** (2016). Determination of Bifenthrin levels in tomato and strawberry products in the region of Algiers (Algeria). *Advances in Environmental Biology*.

**Multigner L.** (2005). Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environ. Ris. Sant.* 4: 187-194.

**Narbonne J -F** (2008). Pesticides and health. *Sci. Alim.* 28: 213-221.

**Nandi, D., Tahiliani, P., Kumar, A., Chandu, D.,** (2006). The ubiquitin-proteasome système. *J. Biosci.* 31, 137-155.

**Nicolson, G.L.,** 2014. Mitochondrial dysfunction and chronic disease : treatment with natural supplements. *Intergr Med (Encinitas)* 13, 35-43.

**Oerke E., Dehne H.** (1997): Global crop production and the efficacy of crop production curent situation and futures trends. *European Journal of Plant Pathology.* 103(203-215).

**Okaa, S., Li, Q., Whitin, J.C., Clayberger, C., Krensky, A.M.,** (2003). Intracellular mediators of granulysin-induced cell death. *J. Immunol.* 171, 2556-2562.

**Oliva, A., Spira, A., and Multigner, L.,** (2001). Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod.* 16(8) ; 1768-1776.

**OMS** (1997). Guide pour le calcul prévisionnel des quantités des résidus de pesticide apportée par l'alimentation.P31.

**Palacios, E.H., Weiss, A.,** (2004). Function of the src-family kinases, Lck and fyn, in T-cell devlopment and activation. *Oncogene* 23, 7990-8000.

**Periquet, A., Boisset, M., Casse, F., Catteau, M., Lecer, J.M., Leguille, C., Laville, J. and Barnat, S.** (2004). Pesticides, risques et sécurité alimentaire. France : Comité Sécurité Alimentaire d'Aprifel. 1-216.

**Persson E.C., Graubard B.I., Evans AA.** (2012). Dichlorodiphenyltrichloroethane and risk of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 131: 2078-2084.

**Praksh, S.**, (2007). *Artificial Cells, Cell Engineering and Therpay*. Elsevier Science.

**Ranjbar, A., Pasalar, P., Abdollahi, M.**, (2002). Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers *Hum Exp Toxicol* 21, 179-182.

**Ramade F.** (2005) : *Elément d'écologie. Ecologie appliquée*. DUNOD, Paris, 6ème édition, 864p.

**Reyna, L., Flores-Martin, J., Ridano, M.E., Panetta-Dutari, G.M., Genti-Raimondi, S.**, (2017). Chlorpyrifos induces endoplasmic reticulum stress in JEG-3 cells. *Toxicol. In vitro* 40, 88-93.

**Row, A.M., Brundage, K.M., Barnett, J.B.**, (2007). In vitro atrazine-exposure inhibits human natural killer cell lytic granule release. *Toxicol, Appl. Pharmacol.* 221, 179-188.

**Samuel O et Michaud L.** (2000). «Utilisation de pesticides en milieu urbain : risques à la santé et alternatives, Bulletin d'information toxicologique», Institut national de la santé publique du Québec.

**Samuel O., et Saint-layrent L.**, (2001). Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère, l'Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec IRSST, 89 pages.

**Schwarz, D.S., Blower, M.D.**, (2016). The endoplasmic reticulum : structure, function and response to cellular signaling. *Cell. Mol. Life Sci.* 73, 79-94.

**Taylor, T.R., Whalen, M.M.**, (2009). Effects of ziram on tumor-cell-binding capacity, cell-surface marker expression, and ATP levels of human natural killer cells. *Cell Biol.Toxicol.* 25, 447-455.

**Taylor, T.R., Tucker, T., Whalen, M.M.**, (2005). Persistent inhibition of human natural killer cell function by ziram and pentachlorophenol. *Environ. Toxicol.* 20, 418-424.

**Telliers S., Desrosiers R., Duchesne R.M., Samuel O.** (2006). Les pesticides en milieux agricoles : état de la situation environnementale et initiatives prometteuses, direction des politiques en milieu terrestre, service des pesticides, Ministère du développement durable, de l'environnement et des parcs. P90.

**Testud, F. and Grillet, J. P.** (2007). *Insecticides organophosphorés, carbamates, pyrèthrinoides de synthèse et divers*. Paris : Toxicologie - Pathologie professionnelle.

**Thueson, L.E., Emmons, T.R., Browning, D.L., Kreitinger, J.M., Shepherd, D.M., Wetzel, S.A.**, (2015). In vitro exposure to the herbicide atrazine inhibits T cell activation, proliferation, and cytokine production and significantly increases the frequency of foxp3+ regulatory T cells. *Toxicol. Sci.* 143, 418-429.

**Toppari, J., Larsen, J. C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P.** (1996).

Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect.*, 104 (4): 741-803.

**Tron, I., Piquet, O. and Cohuet, S. (2001).** Effets chroniques des pesticides sur la sante : Etat actuel des connaissances. Bretagne : Observatoire Régional de Santé (ORS) de Bretagne.

**UIPP.** (2011). L'utilité des produits phytopharmaceutiques. Union des Industries de la Protection des Plantes 6 p.

**Whorton D., MILBY TH, KRAUSS RM, STUBBS HA.** (1979). Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. J Occup Med., 21:161-166.

**Wang, X., Gao, X., He, B., Jin, Y., Fu, Z.,** (2017a). Cis-bifenthrin causes immunotoxicity in murine macrophage. Chemosphere 168, 1375-1382.

**Xie, Z., Klionsky, D.J.,** (2007). Autophagosome formation : core machinery and adaptations. Nat. Cell Biol. 9, 1102-1109.

**Yu, Zhang, L.,** (2005). The transcriptional targets of p53 in apoptosis control. Biochem. Biophys. Res. Commun. 331, 851-858.

## **Résumé**

Les activités humaines industrielles et agricoles constituent une source de pollution de l'environnement menaçant la santé humaine. L'usage intensif des herbicides, des insecticides et des fongicides conduit actuellement à une contamination chronique de tous les compartiments écologiques : l'eau, l'air, le sol ainsi que les denrées alimentaires. De nombreux contaminants ont ainsi été introduits dans les écosystèmes, en particulier les micropolluants organiques : les hydrocarbures et les phytosanitaires. De ce fait, la mise en place de dispositifs de surveillance et de contrôle de ces polluants est devenue nécessaire.

Les pesticides, bien connus pour leurs effets cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques, se sont également révélés capables d'induire des effets immunosuppresseurs sur presque l'ensemble des cellules immunitaires, d'entraîner des actions pro-inflammatoires et majorer diverses pathologies conséquentes. Les effets toxiques de ces polluants peuvent être mis en évidence expérimentalement chez des animaux, mais leur transposition à l'homme reste jusqu'à lors incomplète. Il conviendrait alors de renforcer telles expérimentations immunotoxicologiques chez l'homme.

**Mots clés** : Pesticides ; Système immunitaire ; Immunotoxicité.

## **Summary**

Human industrial and agricultural activities constitute a source of environmental pollution threatening human health. The intensive use of herbicides, insecticides and fungicides currently leads to chronic contamination of all ecological compartments: water, air, soil and food. Many contaminants have thus been introduced into ecosystems, in particular organic micropollutants: hydrocarbons and phytosanitary products. As a result, the establishment of monitoring and control systems for these pollutants has become necessary.

Pesticides, well known for their carcinogenic, mutagenic and reprotoxic effects, have also been shown to be able to induce immunosuppressive effects on almost all immune cells, to induce pro-inflammatory actions and to increase various consequent pathologies. The toxic effects of these pollutants can be demonstrated experimentally in animals, but their transposition to humans has so far been incomplete. It would therefore be appropriate to strengthen such immunotoxicological experiments in humans.

**Keywords** : Pesticides; Immune system; Immunotoxicity.

## الملخص

تمثل الأنشطة البشرية الصناعية والزراعية مصدراً للتلوث البيئي الذي يهدد صحة الإنسان. إن الاستخدام لمبيدات الأعشاب، ومبيدات الحشرات، ومبيدات الفطريات يؤدي في الوقت الراهن إلى تلوث مزمن لجميع الأماكن الإيكولوجية: المياه، والهواء، والتربة، والغذاء. وعلى هذا فقد تم إدخال العديد من الملوثات إلى الأنظمة البيئية، وخاصة المواد الدقيقة العضوية: الهيدروكربونات ومنتجات الصحة النباتية. ونتيجة لذلك، أصبح من الضروري رصد ومراقبة هذه الملوثات.

وقد تبين أيضاً أن مبيدات الآفات، المعروفة جيداً بآثارها المسببة للسرطان والمطفرة وإعادة السمية، تحفز على إحداث آثار مناعية على جميع خلايا المناعة تقريباً، مما يؤدي إلى الالتهاب المؤيد للنشاط وإلى أمراض رئيسية مختلفة ناتجة عن ذلك. ويمكن إثبات الآثار السمية لهذه الملوثات تجريبياً في الحيوانات، ولكن نقلها إلى البشر يظل غير مكتمل حتى الآن. ولذلك ينبغي تعزيز هذه التجارب السمية المناعية على البشر.

**الكلمات المفتاحية : مبيدات الآفات؛ جهاز المناعة؛ السمية المناعية.**